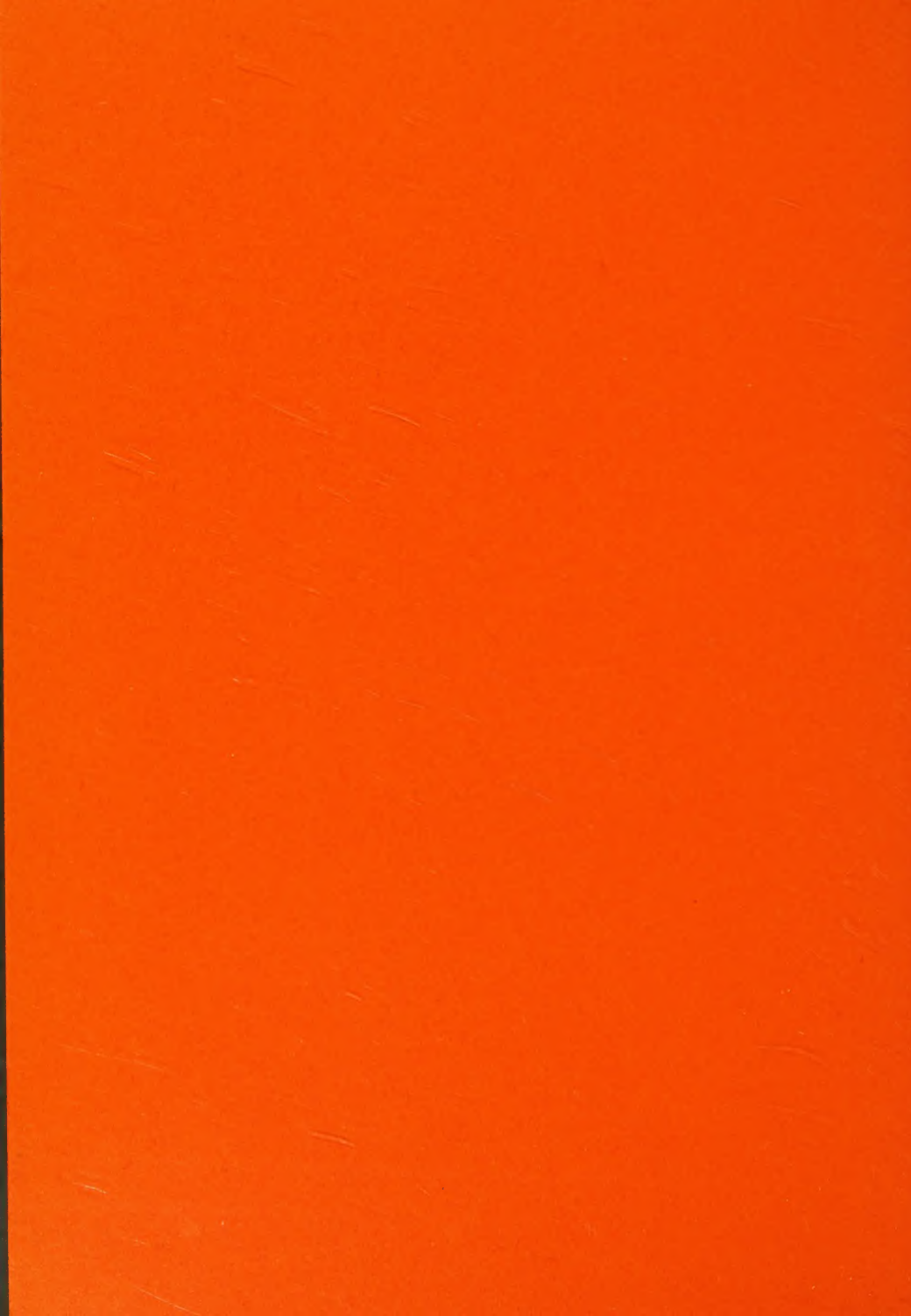


UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG
DER MENSCHLICHEN BLUTVISKOSITÄT
DURCH PHARMAKA

Reinhart Murr

1976





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554614_0077

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor : Professor Dr. N. Zöllner

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG
DER MENSCHLICHEN BLUTVISKOSITÄT DURCH PHARMAKA

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von

Reinhart Murr

aus Schliersee

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 1976



INHALTSANGABE

A EINLEITUNG

Blutviskosität und arterielle Verschlusskrankheiten	3
---	---

B HAUPTTEIL

I. Physikalische und rheologische Grundlagen

1. Physikalische Definitionen der Viskosität	4
2. Einfluss der Blutviskosität auf die Blutströmung und ihre Regelung in grossen und kleinen Gefässen	7

II. Viskositätsmessung

1. Geräte zur Viskositätsmessung in der Medizin	11
2. Das Kugelfallviskosimeter	
2.1 Beschreibung	13
2.2 Bedienung	14
2.3 Eichung	15

III. Methodik

1. Blutabnahme, Messung	18
2. Auswertung	19

IV. Versuchsablauf und Eigenschaften der verwendeten Pharmaka bei:

1. Leerversuche ohne Pharmakagabe	
1.1 Messungen in zehnminütigem Abstand	20
1.2 Messungen in zweistündigem Abstand	20
2. Untersuchungen mit Ronicol [®]	
2.1 Versuchsablauf	21
2.2 Pharmakologische Eigenschaften von Ronicol [®]	22

3.	Untersuchungen bei Einleitung einer Allgemeinnarkose mit Propanidid, Lachgas und Halothan	
3.1	Versuchsablauf	23
3.2	Pharmakologische Eigenschaften der bei Narkose-einleitung verwendeten Pharmaka	24
4.	Kontrastmitteluntersuchungen mit Angiografin [®]	
4.1	Versuchsablauf	25
4.2	Pharmakologische Eigenschaften von Angiografin [®]	25
5.	Untersuchungen bei Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase	
5.1	Versuchsablauf	26
5.2	Pharmakologische Eigenschaften von Streptokinase	27

V. Darstellung der Ergebnisse

1.	Tabellen	28
2.	Abbildungen	49

C	DISKUSSION	59
D	ZUSAMMENFASSUNG	70
E	LITERATUR	71
F	LEBENS LAUF	75

A EINLEITUNG

Blutviskosität und arterielle Verschlusskrankheiten

Die Erkrankungen mit Einengung bzw. Verschluss arterieller Gefässe haben in der letzten Zeit erheblich zugenommen. Dazu zählen vor allem die obliterierenden Angiopathien des Beckens und der unteren Extremitäten, Koronarsklerosen, Herzinfarkt und Cerebralsklerosen. Als ursächliche bzw. auslösende Faktoren sind arterielle Hypertension, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie und Rauchen bekannt. Verschiedene Forscher beschäftigten sich in den letzten Jahren mit der Frage, ob eine Änderung der Fließeigenschaften des Blutes, der Blutviskosität, Ursache oder Begleiterscheinung obliterierender Angiopathien ist. Die Viskosität spielt neben Blutdruck und peripherem Widerstand eine massgebliche Rolle bei der Durchblutung der Organe. Eine Veränderung kann zusätzlicher Parameter für die Störung der Zirkulation sein. DINTENFASS wies 1964 bei Patienten mit obliterierenden Angiopathien eine Erhöhung der Blutviskosität gegenüber Normalpersonen nach (5). Diese Befunde wurden seither von mehreren Untersuchern bestätigt (7, 14, 30). EHRLY (8) untersuchte mit dem Ostwaldschen Kapillarviskosimeter den Einfluss freier Fettsäuren auf die Blutviskosität in vitro. Danach ist mit einer Erhöhung der Na-oleat Konzentration eine höhere Blutviskosität verbunden. Inhalierendes Zigarettenrauchen erhöht sowohl beim Gesunden wie auch beim Gefässkranken die Blutviskosität (27). Unter dem Einfluss von Kälteexposition und bei reaktiver Hyperämie verringert sich die Blutviskosität an den Extremitäten. Distal einer obliterierten Extremitätenarterie wird eine geringere Viskosität gemessen, als an der gesunden Gegenseite (14). Eine grosse Rolle spielt die Blutviskosität im Schock, da sie wegen der gestörten Mikrozirkulation stark erhöht ist und zusammen mit arterieller Hypotension eine ausreichende Perfusion der Kapillaren verhindert (29)

Änderungen der Blutviskosität sind also mitbeteiligt an physiologischer Regulierung sowie an pathologischer Verringerung der Durchblutung beim Menschen. Eine medikamentöse Senkung der Blutviskosität stellt eine weitere Behandlungsmöglichkeit obliterierender Angiopathien durch Verbesserung der Durchblutung dar. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, die Beeinflussung der Blutviskosität bei Gabe des Vasodilators Ronicol[®], des Kontrastmittels Angiografin[®], des Fibrinolytikums Streptase[®] und unter Allgemeinnarkose mit Epontol[®], Halothan und Lachgas in vivo zu prüfen.

B HAUPTTEIL

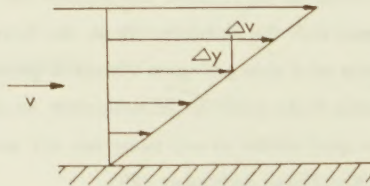
I. Physikalische und rheologische Grundlagen

1. Physikalische Definition der Viskosität

Gase und Flüssigkeiten haben die Eigenschaft, der gegenseitigen wirbelfreien Verschiebung zweier benachbarter Schichten einen Widerstand entgegenzusetzen, der als "innere Reibung" bezeichnet wird. Die innere Reibung sucht die Geschwindigkeit der angrenzenden Schichten auszugleichen, d.h. langsame zu beschleunigen und schnelle abzubremesen.

Zur Veranschaulichung soll folgendes idealisiertes Modell dienen:

Flüssigkeit strömt über eine feste Fläche mit einer konstanten Geschwindigkeit. Die mit der festen Fläche anliegende Flüssigkeitsschicht wird stillstehen, die oberste Schicht mit der Geschwindigkeit v fließen. Durch die innere Reibung stellt sich in den dazwischenliegenden Flüssigkeitsschichten ein Gleichgewicht ein, die Geschwindigkeit nimmt gleichmässig in Richtung y zu, dadurch entsteht ein lineares Geschwindigkeitsprofil.



Für die Schicht zu Schicht infolge der inneren Reibung übertragenen Schubspannung τ stellte NEWTON 1678 das laminare Reibgesetz auf:

$$\tau = \eta \frac{\Delta v}{\Delta y} \quad \text{kgm}^{-1} \text{s}^{-1}$$

Die auftretenden Schubspannungen sind der Zähigkeit der Flüssigkeit und dem Geschwindigkeitsgefälle $\frac{\Delta v}{\Delta y}$ proportional. Das Geschwindigkeitsgefälle $\frac{\Delta v}{\Delta y}$ ist ein Mass für die Zunahme der Geschwindigkeit v in der Richtung y , es wird als Schergrad D bezeichnet. Für die Berührungsfläche A ist die zur Überwindung der Schubspannung nötige Kraft:

$$F = A \eta \frac{\Delta v}{\Delta y} \quad \text{kgm} \cdot \text{s}^{-2}$$

Der Koeffizient η ist eine Konstante der jeweiligen Flüssigkeit und Gase; er wird dynamische Zähigkeit oder dynamische Viskosität genannt.

Einheit: Die früher gebräuchliche Einheit 1 Poise = $1 \text{ g cm}^{-1} \text{ s}^{-1}$ = 100 Zentipoise (cP) wurde durch DIN 1342 abgelöst: $1 \text{ Pa} \cdot \text{s} = 1 \text{ kg m}^{-1} \text{ s}^{-1} = 100 \text{ mPa} \cdot \text{s}$

Als Umrechnung gilt: 1 Poise = $0,1 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ bzw. $1 \text{ cP} = 1 \text{ mPa} \cdot \text{s} = 1$ Millipascalsekunde.

Das Verhältnis von Viskosität zur Dichte eines Stoffes heisst kinematische Viskosität und spielt bei vielen Strömungsvorgängen eine Rolle.

$$\nu = \frac{\eta}{\rho}$$

Alte Einheit: $1 \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1} = 1 \text{ Stokes} = 1 \text{ St}$

Neue Einheit: $1 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ (ohne Benennung)

Es ist in dieser Arbeit immer nur die dynamische, nie die kinematische Viskosität gemeint.

Die Fliesseigenschaften eines idealen Stoffes sind unabhängig vom Schergrad, d.h. die Viskosität hat bei langsamer oder schneller Strömung denselben Wert. Das gilt jedoch nur solange die Flüssigkeitsschichten einander anliegen, d.h. keine Wirbel gebildet werden. Diese Art der Strömung wird als laminare Strömung bezeichnet. Übersteigt die Strömungsgeschwindigkeit und damit der Schergrad eine bestimmte Höhe, so reisst die Verbindung der Flüssigkeitsschichten untereinander ab, es kommt zu turbulenter Strömung, die nicht mehr dem Newton'schen Reibgesetz unterliegt. Der Strömungswiderstand bei Turbulenz ist grösser als bei laminarem Fliessen. Sind in der Flüssigkeit feste Teilchen suspendiert, so beeinflussen diese die Viskosität. Je nach Menge und Grösse der festen Teilchen steigt die Viskosität an. Wie viele andere Stoffeigenschaften ist die Viskosität temperaturabhängig; sie nimmt mit steigender Temperatur ab.

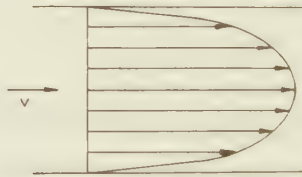
Strömung in Röhren

Mit dem laminaren Reibgesetz von Newton ist es auch möglich, die Bedingungen für das Strömen von Flüssigkeiten in Röhren abzuleiten, ein wichtiger Modellfall für die Blutströmung in Gefässen. Durchströmt eine Flüssigkeit ein gerades Rohr mit dem Radius r und der Länge l bei der Druckdifferenz ΔP zwischen Rohranfang und -ende, so gilt für die Durchflussmenge pro Zeiteinheit:

$$\frac{v}{t} = \frac{\Delta P r^4 \pi}{8 \eta l} \quad (\text{Hagen - Poiseuille'sches Gesetz})$$

Bleiben Länge und Druckdifferenz konstant, so gehen Änderungen des Radius mit der vierten Potenz, Viskositätsänderungen linear in das Stromzeitvolumen ein. Bei sehr kleinem Radius beeinflusst die Viskosität die Durchflussmenge stärker als bei grossem Radius.

Das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz gilt ebenso wie Newton's laminares Reibgesetz nur für laminare Strömung und ideale scherkraftunabhängige Flüssigkeiten. Im Gegensatz zur Strömung über einer ebenen Fläche, die ein lineares Geschwindigkeitsprofil hat (wie im letzten Abschnitt beschrieben) bildet die Strömung im Rohr ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil.



1. 2 Einfluss der Blutviskosität auf die Blutströmung und ihre Regelung in grossen und kleinen Gefässen

Die Blutströmung in Gefässen lässt sich, wie schon im letzten Abschnitt erwähnt, annähernd durch das Hagen-Poiseuille'sche Gesetz beschreiben, das für ideale Flüssigkeiten in starren Röhren formuliert wurde. Da die meisten Gefässe im Blutkreislauf nicht starr sind und Blut keine ideale Newton'sche Flüssigkeit, sondern eine Mischung von Plasma mit festen Teilchen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Plasmaeiweissmoleküle u.a.) ist, sind zusätzliche Faktoren zu berücksichtigen. Die genannten Zusammenhänge zwischen Durchmesser, Länge, Druckdifferenz, Viskosität und Stromzeitvolumen gelten jedoch auch im Gefässsystem.

Die Durchblutung einzelner Gefässgebiete bzw. Organe ist keine konstante Grösse, sondern muss je nach Bedarf variiert werden. Gemäss dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz kann das Stromzeitvolumen durch Änderung von Druckdifferenz, Radius und Viskosität gesteuert werden, die Länge bleibt im Gefässsystem konstant. Eine Beeinflussung des Gefässradius zur Durchblutungsregelung findet im Körper hauptsächlich an den Arteriolen statt. Sie bildet im Kreislauf das Stromgebiet mit dem höchsten Widerstand, daher herrscht an ihnen ein hohes Druckgefälle (50 - 70 mm Hg). Der Muskeltonus an den Arteriolen, der den Radius bestimmt, kann durch lokale wie zentrale Einflüsse verändert werden. Lokal wirken Faktoren wie Laktat, ADP, K^+ , erhöhte Osmolarität, Histamin und Serotonin dilatatorisch (31), während zentral ausgelöster Sympatikustonus zu Vasokonstriktion führt. Die Regelung der Durchblutung an den Arteriolen ist wegen des hohen Druckgradienten und der grossen Änderungsmöglichkeit des Radius, der mit der vierten Potenz in das Stromzeitvolumen eingeht, sehr wirkungsvoll.

Neben der beschriebenen Regelung der Durchblutung, die durch Veränderung der Gefässgeometrie bewirkt wird, hat auch das Blut selbst über seine Zähflüssigkeit, Viskosität bzw. deren Änderung massgeblich Einfluss auf die Grösse und Steuerung der Durchblutung. Die Blutviskosität wird dabei im wesentlichen durch Menge, Fliessgeschwindigkeit, Deformierbarkeit und Aggregationstendenz der Erythrozyten bestimmt. Auch Fibrinogenkonzentration und Thrombozytenaktivitäten spielen eine grosse Rolle. Grossen Einfluss auf die Höhe und Variation der Blutviskosität hat dabei die Aggregationstendenz der Erythrozyten. Bei langsamer Strömung, niedrigem Schergrad haben die Erythrozyten die Tendenz, sich aneinander zu lagern und reversible Aggregate zu bilden. Diese grossen Aggregate stören die Strömungslinien des

Plasmas, dadurch steigt die Viskosität stark an (25). Die Bildung dieser Erythrozytenaggregate ist nicht nur schergradabhängig, sondern wird auch durch höheren Hämatokrit und höhere Fibrinogenkonzentration gefördert (18). In schneller Strömung und damit hoher Scherbeanspruchung lösen sich die Erythrozytenaggregate sofort wieder auf. Bei dieser hohen Scherbeanspruchung in schneller Strömung wird auch die flexible Membran der Erythrozyten deformiert, es strömt Plasma aus den Blutkörperchen aus, das Zellvolumen sinkt und dadurch sinkt die Viskosität (26). Aufgrund der vorgenannten Mechanismen bewirken also langsame Fließgeschwindigkeiten (niedriger Schergrad), Anstieg des Hämatokrits und der Fibrinogenkonzentration über eine Änderung der Erythrozytenaggregation ein Ansteigen der Blutviskosität, entgegengesetzte Veränderungen senken die Blutviskosität. Die Bedeutung der Elastizität der Erythrozyten wies CHIEN nach (4). Bei Versuchen mit formolgehärteten Blutkörperchen fand er eine etwa sechsfache Erhöhung der Viskosität. Diese Erythrozyten können echte Kapillaren nicht mehr passieren.

Die Viskosität ist an verschiedenen Stellen des Gefässsystems Schwankungen unterworfen, die durch Variation von Schergrad und Gefässdurchmesser bedingt sind. Auch ist der Einfluss der Erythrozyten, Plasma und Thrombozyten von diesen Faktoren abhängig. Im Stromgebiet der kleinen und grossen Arterien und der Arteriolen ist wegen der schnellen Blutströmung der Schergrad hoch und daher die Viskosität relativ gering. In den Kapillaren ist der Gesamtquerschnitt im Gefässsystem grösser als in den Arteriolen und deswegen die Strömung langsamer, aufgrund des geringen Durchmessers der Kapillaren müssen aber die Erythrozyten einzeln unter Deformierung und ohne Kontakt miteinander durchströmen. Dabei kommt es zu einer Hämatokritabnahme, so dass sich die Blutviskosität der Plasmaviskosität nähert (Fahræus/Lindquist-Effekt)(10). In den postkapillären Venolen ist bei relativ grossem Querschnitt der Druckgradient sehr gering und daher ist die Strömung sehr langsam. Die Blutviskosität steigt wegen des geringen Schergrades stark an, sie bestimmt den Ausstromwiderstand aus den Kapillaren.

Neben Gefässfaktoren und Erythrozyten beeinflussen auch die Thrombozyten und plasmatische Gerinnung massgeblich die Blutviskosität. Aus Strömungsversuchen ist bekannt, dass die Blutbestandteile nicht ungeordnet durch die Gefässe fliessen (16). Die grössten (Leukozyten, Erythrozyten) befinden sich in der Mitte, am Rand fliessen Thrombozyten, die Gefässwand bedeckt ein Plasmasaum.



Das Geschwindigkeitsprofil ist dabei nicht wie bei idealen Flüssigkeiten parabolisch über den Querschnitt verteilt, sondern in der Zentralregion flach. Die stärkste Verschiebung von Flüssigkeitsschichten, also der höchste Schergrad findet in der Randzone statt, wo sich der Plasma- und Thrombozytenaum bewegt. Diese Schichten sind daher zu Wechselwirkungen untereinander und mit der Gefäßwand prädestiniert. Änderungen ihrer Flieseigenschaften beeinflussen die Viskosität der gesamten Flüssigkeitssäule besonders stark. Eine Steuerung der Plasmaviskosität ist dabei über latente Gerinnung und Lyse denkbar; dafür spricht der rasche Umsatz der Fibrinogenmoleküle und der Nachweis von Defektpolymerisaten aus Fibrinogen im Blut (28). Thrombin und Plasmin als Endprodukte von Reaktionsketten der Gerinnung bzw. Lyse stellen das Gleichgewicht zwischen Fibrinogen und dessen Polymerisaten her, sind also in der Lage, Viskositätsänderungen im Blut zu erreichen. Fibrinogen kann nicht nur wegen seiner Molekülgrösse (Mol. Gew. 400 000). und der relativ hohen Konzentration (400 mg/100 ml) die plasmatische Viskosität beeinflussen, es wirkt auch auf die Erythrozytenaggregation ein, wie im letzten Abschnitt beschrieben. Daher bewirken Änderungen der Fibrinogenkonzentration auch eine grosse Veränderung der Blutviskosität (9).

Den Thrombozyten, die wie das Plasma in engem Kontakt zur Gefäßwand stehen, kommt wahrscheinlich ein massgeblicher Einfluss auf die Regelung der Durchblutung im Kapillarbereich über Änderung der Viskosität zu. Ihre Fähigkeit zu Adhäsion und Aggregation ist durch viele Stoffe zu fördern oder zu hemmen. Zu den vielen Stoffen bzw. Einflüssen, die die Plättchenaggregation oder -adhäsion steigern gehören z. B. Thrombin, Adrenalin, Adenosindiphosphat (ADP) sowie Rauchen (27). Einen gegenteiligen Effekt entfalten Plasmin (über Fibrinogen-spaltprodukte), Vasodilatoren wie Nikotinsäureverbindungen, Adenosintriphosphat, Adenosinmonophosphat und Adenosin. Ausserdem wird die Plättchenfunktion durch andere, z. T. gefässwirksame Substanzen wie Katocholamine, Kinine, Serotonin, Histamin, Prostaglandine, Fibrinogen, Heparin, Blutfette u. a. beeinflusst. Die enge Verbindung zwischen Thrombozytenfunktion und Blutviskosität wird daraus ersichtlich, dass viele Stoffe bzw. Faktoren, die die Thrombozytenaggregation und -adhäsion hemmen, wie ATP, AMP, Adenosin, Heparin

auch die Blutviskosität senken, ebenso erhöhen z.B. Kälte und Zigarettenrauchen die Plättchenadhäsion wie auch die Blutviskosität (27). Darüberhinaus findet man bei einem Teil der Patienten mit obliterierender Angiopathie erhöhte Aggregationsbereitschaft der Plättchen verbunden mit einer erhöhten Blutviskosität (14).

Aus diesen Zusammenhängen wird ersichtlich, welche Bedeutung Erythrozyten, Fibrinogen, Plasma und Thrombozyten auf Höhe und Variabilität der Blutviskosität zukommt. Sie beeinflusst neben der Gefäßgeometrie massgeblich Grösse und Änderungsmöglichkeit der Durchblutung, besonders im Gebiet der Mikrozirkulation.

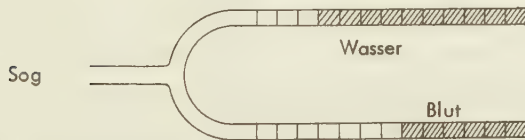
II. Viskositätsmessung

1. Geräte zur Viskositätsmessung in der Medizin

Messgeräte zur Viskositätsbestimmung im Blut sind von in der Technik gebräuchlichen Apparaten abgeleitet. Man misst dabei gemäss der Formel $F = A \eta \frac{\Delta y}{\Delta x}$ entweder die bei einem bestimmten Schergrad $\frac{\Delta y}{\Delta x}$ aufzubringende Scherkraft F oder bestimmt bei konstanter Scherkraft F den Schergrad $\frac{\Delta y}{\Delta x}$. Da sich die Viskosität eines Stoffes stark mit der Temperatur ändert, muss bei allen Viskositätsmessungen die Temperatur genau konstant gehalten werden, um vergleichbare Resultate zu erhalten. Bei der Messung der Viskosität von Blut ergeben sich zusätzliche Probleme. So steht im allgemeinen nur wenig Volumen zur Verfügung, etwa ein oder mehrere Milliliter. Die Messzeit muss kurz sein, da sonst bei Verwendung von Nativblut Gerinnung eintritt und keine Messung mehr erfolgen kann oder eventuell die Apparate beschädigt werden. Ausserdem muss das Messgefäss gut zu reinigen sein, damit nicht Blutrückstände die nächste Messung verfälschen können.

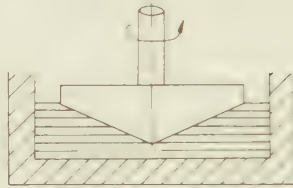
Gebräuchliche Apparate zur Messung von Blutviskosität:

1. Das Ostwald'sche Kapillarviskosimeter



In zwei geeichten Kapillaren wird bei konstantem Unterdruck Wasser und Blut angesaugt und die Zeit gemessen, die das Blut länger braucht wie das Wasser, um das gleiche Volumen zu füllen. Bei verschiedener Blutviskosität ändert sich auch die Füllungszeit und damit der Schergrad. Messungen unterschiedlicher Blutviskositäts-werte bei konstantem Schergrad sind also nicht möglich.

2. Das Kegelviskosimeter (Brookfield)



Bei diesem Gerät dreht sich über einer feststehenden Platte ein Kegel mit verschiedenen, konstanten Geschwindigkeiten. Eine geeichte Feder misst die Kraft A , mit der die Flüssigkeit infolge ihrer Viskosität den Kegel zu bremsen versucht. Durch die Kegelform herrscht in dem Raum zwischen Platte und Kegel trotz dessen kreisförmiger Bewegung und damit unterschiedlicher Umfangsgeschwindigkeit ein konstanter Schergrad. Da die Drehzahl des Kegels durch ein an den Motor angebautes Getriebe in mehreren Stufen regulierbar ist, sind Messungen bei verschiedenen, konstanten Schergraden möglich.

3. Das Kugelfallviskosimeter



Ein weiteres Gerät zur Viskositätsmessung von Blut ist das Kugelfallviskosimeter in der Modifikation nach REIS-MÜLLER, das in dieser Arbeit verwendet wurde. In einem aufrechtstehenden, zylindrischen Messröhrchen fällt eine Kugel herunter. Auf ihr lastet über einem Gestänge, das auch für die Führung der Kugel im Messröhrchen sorgt, ein konstantes Gewicht. Je nach Viskosität sinken Kugel und Gestänge schneller oder langsamer im Messröhrchen herunter. Diese Fallzeit wird für eine bestimmte Strecke durch eine am Gestänge befestigten Blende fotoelektrisch gemessen und digital im Steuerteil angezeigt. Die Kugel wird beim Fallen im Messröhrchen laminar umströmt, daher ist bei Newton'schen Flüssigkeiten die Fallzeit der Viskosität proportional. Bei unterschiedlicher Viskosität ändert sich die Fallzeit der Kugel und damit auch der Schergrad. Wie beim Ostwald'schen Kapillarviskosimeter sind also Messungen bei konstantem Schergrad nicht möglich.

II. 2 Das Kugelfallviskosimeter

2.1 Beschreibung

Aus dem von HÖPLER (15) angegebenen Kugelfallviskosimeter für technische Messungen entwickelten REIS und MÜLLER (24) ein automatisches Viskosimeter, das für Blutuntersuchungen geeignet ist und nur geringes Probenvolumen benötigt. Das Gerät besteht aus zwei Teilen, dem eigentlichen Messteil sowie dem Steuer- und Auswertteil. Im Messteil befindet sich der temperierte Aluminiumblock <1>, der das Messröhrchen <2> aufnimmt. Nahe dem Messröhrchen ist ein temperaturabhängiger Widerstand angebracht, über den die Temperaturmessbrücke im Steuerteil konstante Temperaturen einregelt. Der Aluminiumblock wird durch Peltierelemente wahlweise erwärmt oder gekühlt. Über dem Aluminiumblock befindet sich ein Gestänge <3>, das die Messkugel trägt und für ihre Führung im Messröhrchen sorgt. An diesem Gestänge ist eine Blende angebracht, die beim Fallen der an dem Gestänge befestigten Kugel eine Fotozelle <4> verdunkelt. Über diese Fotozelle wird im Steuerteil die Fallzeit gemessen. Im Messteil befindet sich ausserdem ein Motor mit Hebelübersetzung, der bei automatischem Betrieb nach jeder Messung Gestänge mit Kugel hochhebt. Eine durch einen Hubmagnet betätigter Stift <5> gibt das Gestänge dann wieder für einen neuen Messzyklus frei. Mit dem Knopf <6> kann das Messgestänge angehoben werden, damit die Kugel nicht mehr in das Röhrchen taucht und der Aluminiumblock mit Röhrchen zum Füllen und Reinigen aus dem Messteil herausgezogen werden kann. Im Steuerteil, mit dem Messteil durch zwei mehradrige Kabel verbunden, sind selbstabgleichende Temperaturbrückenschaltung, Netzgerät, Steuerung für automatischen Messablauf und Zählenschaltung für die Fallzeit untergebracht. Die Steuerung für automatischen Messablauf erlaubt entweder Einzelmessung oder automatischen Betrieb, d.h. nach einem zwischen fünf und dreissig Sekunden wählbaren Intervall wird selbstständig ein neuer Messvorgang ausgelöst. Die gewählte Funktion erfolgt nach Einstellung der Schalter <7> und <8> durch Drücken der Starttaste <9>. Das gewünschte Intervall zwischen den Messungen, möglich sind fünf, zehn, fünfzehn, zwanzig, dreissig Sekunden, wird am Schalter <10> eingestellt. Die selbstabgleichende Temperaturbrückenschaltung, gesteuert vom temperaturabhängigen Widerstand im Aluminiumblock, sorgt für genaue Temperierung der Flüssigkeit im Mess-

Die gewünschte Temperatur wird an der grossen Skala mit dem Knopf <11> eingestellt. Am Instrument <12> ist sichtbar, ob die eingestellte Temperatur eingehalten wird. Durch die verwendeten Peltierelemente, die je nach Stromrichtung heizen oder kühlen, sind auch Messungen unterhalb der Raumtemperatur möglich. Mit dem Schalter <13> wird gewählt, ob geheizt oder gekühlt werden soll. Der Temperaturbereich reicht von 0°C bis 60°C bei einer Temperaturkonstanz von $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$. Im Steuergerät erfolgt auch die Anzeige der Fallzeit an einem mechanischen Zähler <14>. Die Fallzeit wird in Einheiten von zwanzig Millisekunden angezeigt. Eine höhere Auflösung wäre möglich gewesen, hätte jedoch einen höheren Aufwand bei der Konstruktion erfordert.

II. 2. 2.2 Bedienung

Das Gerät wird etwa eine Viertelstunde vor Beginn der Messungen eingeschaltet, um eine gleichmässige Temperierung des Aluminiumblockes mit dem Messröhrchen zu erreichen. Nach Hochheben des Messgestänges mit dem Knopf <6> im Messteil kann der Aluminiumblock zum Füllen herausgezogen werden. Nach Einfüllen des Blutes wird der Aluminiumblock wieder hereingeschoben und das Gestänge bis zum Stift <5> abgesenkt. Im Steuerteil wird Schalter <8> auf "Serie" und Schalter <7> auf "Messen" gestellt. Drücken des Startknopfes löst nun den Messvorgang aus. Stift <5> gibt das Gestänge frei, die Kugel fällt im Messröhrchen. Am Zählwerk <14> kann die Fallzeit abgelesen und dann notiert werden. Nach der vorgewählten Intervallzeit, in dieser Untersuchung immer zehn Sekunden, wird das Gestänge wieder hochgehoben, das Zählwerk auf Null gesetzt, und das Gerät löst selbstständig einen neuen Messvorgang aus. Ist die Messung beendet, werden die Schalter <7> und <8> auf "Einzel" und "Heben" gestellt, der Startknopf gedrückt und nach Hochheben des Gestänges dieses mit dem Knopf <6> ganz herausgehoben. Das Messröhrchen kann nun zur Reinigung entnommen werden, die Kugel mit Gestänge ist dann ebenfalls zur Säuberung zugänglich.

II. 2. 2.3 Eichung

Zur Umrechnung der bei den Messungen erhaltenen Werte von Fallzeiteinheiten in $\text{mPa} \cdot \text{s}$ wurde eine Eichkurve für das Gerät aufgestellt. Dazu wurden Kontrastmittel für die Röntgendiagnostik (Conray[®] 30, EV, 60, Angiografin[®], Ronpacon[®] 75) verwendet, weil keine Eichlösungen zur Verfügung standen. Die Viskosität der verschieden konzentrierten Kontrastmittel bei 37°C ist aus Firmenangaben bekannt. Man erhält so eine Eichkurve, die eine genaue Umrechnung im Bereich des menschlichen Blutes ermöglicht. Da das Kugelfallviskosimeter bei verschiedenen Viskositäten mit wechselndem Schergrad arbeitet, die Blutviskosität jedoch nicht schergradunabhängig ist, gelten die ermittelten Werte nur für den Schergrad, bei dem sie gemessen wurden. Dieser könnte aus den geometrischen Abmessungen der Messkammer und aus der Fallzeit berechnet werden. Die ermittelte Eichkurve ist in Abb. 2 dargestellt.

Abbildung 1 a: Das Kugelfallviskosimeter: Messteil

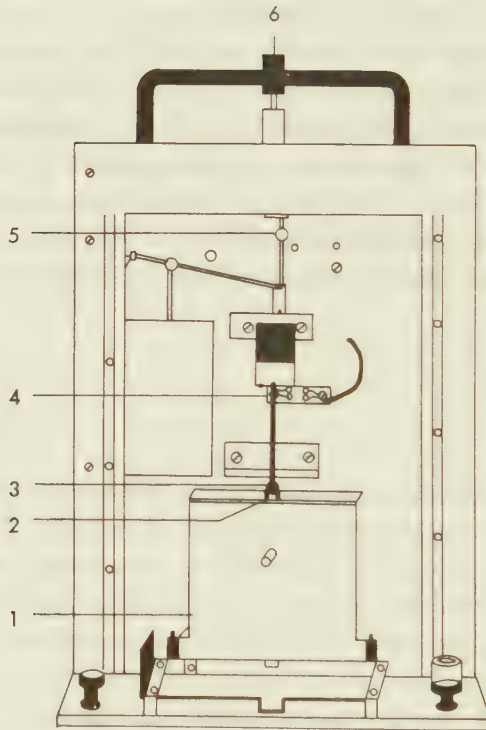
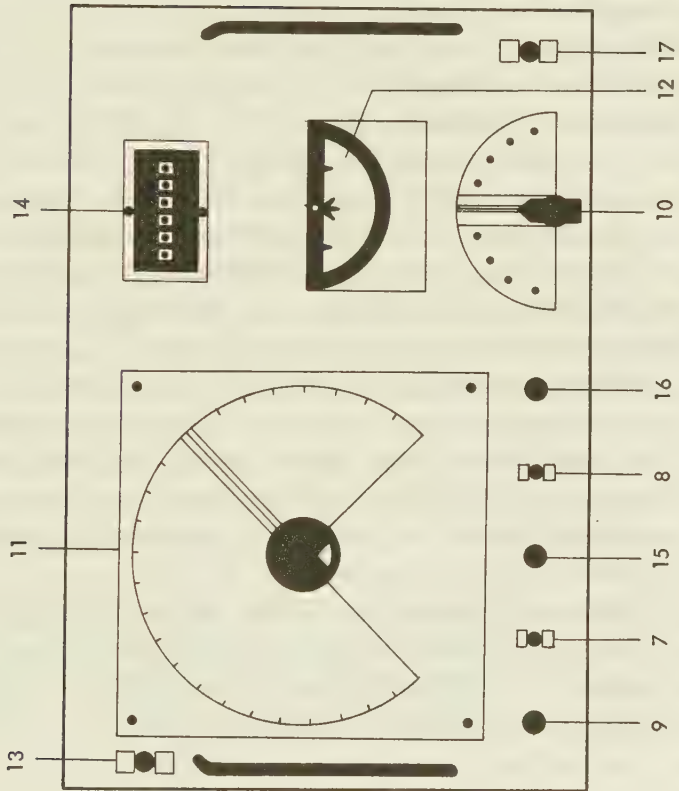


Abbildung 1 b : Das Kugelfallviskosimeter : Steuerteil



III. Methodik

1. Blutabnahme, Messung

Die Blutproben wurden mittels Einmalspritzen und -kanülen durch Punktion einer Vene am Unterarm oder am Handrücken des liegenden Patienten gewonnen. Der Arm wurde dabei nicht gestaut. Für jede neue Bestimmung wurde neu gestochen. Nach Abziehen der Kanüle aus der Einmalspritze wurde unmittelbar daran das Blut in das Messgefäß gegeben und das Viskosimeter eingeschaltet. Aus derselben Spritze wurden auch die Hämatokritröhrchen gefüllt und sofort feuchtigkeitsdicht verschlossen. Da die verwendeten Einmalspritzen aus Polypropylen sich weitgehend neutral gegenüber Thrombozyten verhalten, also nicht oder nur wenig zu Adhäsion oder Aggregation der Plättchen führen, wurden keine Antikoagulantien verwendet. Aus demselben Grund wurde auch das Messgefäß regelmässig silikonisiert. Jede Blutprobe wurde zwölfmal im Abstand von zehn Sekunden gemessen. Da das Blut im Messgefäß meist erst nach zehn bis zwanzig Sekunden 37°C , ablesbar am Instrument für Brückenabgleich im Steuergerät, erreicht hatte, wurden bei allen Ergebnissen die ersten beiden Werte weggelassen. Aus den restlichen zehn Werten wurde das arithmetische Mittel für die Auswertung gebildet. Nach jeder Messung wurden Röhrchen, Kugel und Gestänge sorgfältig mit Wasser, dem als Reinigungsmittel etwas Edisonite[®] zugesetzt war, gereinigt, mit aqua bidestillata nachgespült und anschliessend mit Mulltupfern getrocknet.

Die Bestimmung des Hämatokritwertes erfolgte nach der Mikromethode unter Verwendung von heparinisierten Kapillaren und fünfminütiger Zentrifugation in einer Hawksley - Hk - Zentrifuge. Pro Blutprobe wurden die Hämatokritwerte von zwei Kapillaren gemessen und daraus der Mittelwert gebildet.

III. 2 Auswertung

Es gibt verschiedene mathematische Methoden, um zwischen zwei Gruppen von Messwerten (z.B. vor und nach Medikamentengabe) Unterschiede signifikant nachzuweisen. Viele dieser Berechnungsmethoden, wie z.B. der t - Test nach Student, haben zur Voraussetzung, dass die Messwerte normalverteilt sind. Bei einer Normalverteilung ergibt die graphische Darstellung der Häufigkeit verschiedener Messwerte eine Gauss'sche Glockenkurve, die symmetrisch ist. Zum Nachweis der Normalverteilung dienen das Histogramm, eine graphische Darstellung der Häufigkeit in Klassen eingeteilter Messwerte, sowie mathematische Tests wie Kolmogoroff - Smirnow oder χ^2 - Test u.a.. Um zu ermitteln, welche Art der Verteilung die Messwerte von Blutviskosität und Hämatokrit dieser Arbeit aufweisen, wurde für beide Gruppen aus den Nullwerten der 86 Patienten Histogramme gezeichnet. (Abb.3 und 4). Dabei zeigt sich, dass die Häufigkeitsverteilung der Blutviskositätswerte deutlich unsymmetrisch ist, also dass wahrscheinlich keine Normalverteilung vorliegt. Auch die Prüfung mit dem χ^2 - Test ergab keine Signifikanz für Normalverteilung. Daher wurde für die Berechnung ein verteilungsfreier Test gewählt (Wilcoxon - Test für Paardifferenzen). Er setzt lediglich gleiche Gestalt der Grundgesamtheiten voraus. Das kann hier angenommen werden, da die jeweiligen Werte von denselben Patienten vor und nach Medikamentengabe stammen. Zur Berechnung von Mittelwerten bei unsymmetrischen Verteilungen ist der arithmetische Mittelwert brauchbar, genauere Werte liefert jedoch der Medianwert. Der Medianwert teilt die Kurve der Häufigkeiten verschiedener Messwerte in zwei Hälften gleicher Fläche. Wegen der unsymmetrischen Verteilung der Blutviskosität wurden als Mittelwerte jeweils die Medianwerte bestimmt, anstelle der Standardabweichung ist in den Abbildungen die 95 % - ige Vertrauensgrenze angegeben. Das Histogramm für die Hämatokritwerte ist weitgehend symmetrisch, es wurde aber auch hier wegen der einheitlichen Berechnung derselbe Test wie für die Blutviskosität verwendet.

IV. Versuchsablauf und Eigenschaften der verwendeten Pharmaka

1. Leerversuche ohne Pharmakagabe

1.1 Messungen in zehnminütigem Abstand

Diese Messungen wurden zuerst durchgeführt, um nachzuprüfen, ob sich die Blutviskosität und der Hämatokrit beim Menschen durch wiederholte Blutabnahmen ändern, oder irgendwelchen Schwankungen unterliegen. Sie erfolgten bei Patienten, die anschliessend an die Leerwertuntersuchungen Ronicol[®] erhielten. Während der Leerversuche wurden keine Infusionen oder Medikamente verabreicht. Der Abstand zwischen den Messungen betrug jeweils zehn Minuten; die Blutabnahme erfolgte aus ungestauten Handrücken- oder Ellenbeugevenen. Bei 37 Patienten wurde zweimal die Blutviskosität in diesem Abstand, bei 20 dieser Patienten dreimal gemessen. Während des Zeitraumes der Blutentnahmen hielten die Patienten Bettruhe ein. Die Ergebnisse der Leerversuche mit statistischer Auswertung sind in Abbildung 5 und in Tabelle 2.1 bis 3.2 dargestellt.

1.2 Messungen in zweistündigem Abstand

Bei diesen Messungen sollte ähnlich wie bei den vorher besprochenen Leerwertuntersuchungen im Abstand von 10 Minuten festgestellt werden, wie konstant Blutviskosität und Hämatokrit über einen Zeitraum von mehreren Stunden sind. Die Untersuchungen wurden bei 12 gesunden Versuchspersonen durchgeführt. Während des untersuchten Zeitraumes wurde keine Nahrungskarenz oder Bettruhe eingehalten. Blutviskosität und Hämatokrit wurden im Abstand von zwei Stunden bei allen Versuchspersonen dreimal gemessen. Auch hier wurde das Blut aus ungestauten Handrücken- oder Ellenbeugevenen entnommen. Tabelle 4.1 bis 5.2 und Abbildung 6 zeigen statistische Berechnung und graphische Darstellung der Versuche.

IV. 2 Untersuchungen mit Ronicol[®] (β - Pyridyl - carbinol)

2.1 Versuchsablauf

Patienten, die wegen obliterierender Angiopathie stationär behandelt wurden, erhielten Ronicol[®] intravenös infundiert. Es sollte untersucht werden, ob und in welchem Mass dieses Medikament Blutviskosität und Hämatokrit verändern. Die Untersuchungen wurden in drei Gruppen durchgeführt:

1. Gruppe : Leerversuch mit Infusion von 4,0 ml physiologischer Kochsalzlösung (9 Patienten)
2. Gruppe : Infusion von 100 mg Ronicol[®] in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung (14 Patienten)
3. Gruppe : Infusion von 200 mg Ronicol[®] unverdünnt (= 4,0 ml) (14 Patienten)

Vor Beginn der Infusion erfolgten die im Abschnitt IV. 1.1 besprochenen Abnahmen von zwei bzw. drei Leerwerten. Dann wurde die jeweilige Infusion angelegt. Um bei der 1. und 3. Gruppe eine konstante Infusionsgeschwindigkeit zu gewährleisten, wurde eine Motorspritze verwendet; in der 2. Gruppe erfolgte die Regulierung der infundierten Menge durch Einstellung der vorher ermittelten Tropfenzahl pro Minute. In allen drei Gruppen betrug die Infusionszeit einheitlich zwanzig Minuten. Blutviskosität und Hämatokrit wurden jeweils zehn Minuten nach Infusionsbeginn, bei Infusionsende und fünfzehn Minuten nach Infusionsende bestimmt. Wie bei den Leerwertuntersuchungen wurde das Blut aus ungestauten Venen am Handrücken oder an der Ellenbeuge entnommen, und zwar an dem der Infusion entgegengesetzten Arm. Während des ganzen Versuches lagen die Patienten. Im Versuchszeitraum erhielten die Patienten keine anderen Medikamente oder Infusionen. Die Ergebnisse der Ronicol[®] - Untersuchungen mit statistischen Berechnungen sind in Abbildung 7 bis 9 und in Tabelle 6.1 bis 11.3 dargestellt.

IV. 2 2.2 Pharmakologische Eigenschaften von Ronicol[®] (β - Pyridyl - carbinol)

Ronicol[®] gehört zu den Derivaten der Nicotinsäure, die zur Behandlung obliterierender Angiopathien entwickelt wurden. Sein Wirkstoff ist β - Pyridyl - carbinol, es wird im Körper rasch zu Nicotinsäure gespalten. Nicotinsäure bewirkt im Gefäßsystem und Blut mehrere Veränderungen. Der Tonus arterieller und venöser Gefäße wird gesenkt. Die dadurch hervorgerufene Mehrdurchblutung führt an der Haut zur Rötung und Wärmegefühl, dem sogenannten "Flush". Mehrere Untersucher weisen bei oraler und intravenöser Gabe von Nicotinsäure eine Steigerung der Muskeldurchblutung nach (1, 3, 17). Die vermehrte Mehrdurchblutung bedeutet eine verbesserte Perfusion derjenigen Stromgebiete, die durch Obliteration zuführender Arterien minderversorgt sind. Eine neuere Untersuchung ergab jedoch, dass die Nicotinsäure unter klinischen Bedingungen nur an der Haut gefäßerweiternd wirkt und keine Durchblutungssteigerung bei obliterierenden Angiopathien stattfindet (11). Nicotinsäure hat auch einen Einfluss auf das Gerinnungssystem. In einer Dosierung von 1 - 2 mg/kg Körpergewicht wird die fibrinolytische Aktivität gesteigert. Auch die Plättchenfunktion verändert sich durch Nicotinsäure, es kommt zu einer Hemmung der Thrombozytenaggregation (2).

IV. 3 Untersuchungen bei Einleitung einer Allgemeinnarkose mit Halothan, Propanidid, und Lachgas.

3.1 Versuchsablauf

Bei 14 Patienten wurde vor und nach Einleitung einer Allgemeinnarkose Blutviskosität, Hämatokrit und Blutdruck gemessen, um die Veränderung dieser Grössen durch die Narkose zu untersuchen. Es handelte sich um Narkosen bei Operationen urologischer Erkrankungen oder Gefässverschlüssen. Als Prämedikation erhielten die Patienten eine Stunde vor Narkosebeginn 0,5 mg Atropin, 50 - 75 mg Dolantin[®] und 50 mg Atosil[®] i.m.. Aus der in eine Armvene gelegten Plastikverweilkanüle für Medikamentengabe und Infusion erfolgte unmittelbar nach Punktion die erste Blutabnahme zur Messung der Ausgangswerte von Viskosität und Hämatokrit. Danach wurde eine Infusion von Glukose 5 % angelegt und die Narkose durch Injektion von Propanidid (Epontol[®]) nach Wirkung eingeleitet. Sobald die Patienten eingeschlafen waren, wurde die Narkose durch Beatmung mit einem Lachgas - Sauerstoffgemisch (4 l : 2 l) unter Zumischung von 1,0 Vol. % Halothan weitergeführt. Die zweite Messung von Blutviskosität und Hämatokrit erfolgte zehn Minuten nach Narkosebeginn. Das Blut wurde wieder aus der Plastikverweilkanüle entnommen, nachdem vorher etwa 5,0 ml Blut abgenommen worden waren, um Verdünnungseffekte durch die Infusion zu verhindern. Die infundierte Menge an Glukoselösung 5 % betrug zwischen erster und zweiter Blutabnahme etwa 50 - 100 ml. Ausser der genannten Prämedikation und der Glukoseinfusion erhielten die Patienten im Zeitraum bis zur zweiten Messung keine anderen Medikamente oder Infusionen. Abbildung 10 und Tabelle 12.1 bis 14.2 zeigen die Ergebnisse der Narkoseuntersuchungen mit statistischer Auswertung.

IV. 3 3.2 Pharmakologische Eigenschaften der bei Narkoseeinleitung verwendeten Pharmaka.

Das Kurznarkotikum Propanidid (Epontol[®]), das hier zum Einleiten der Allgemeinnarkose verwendet wurde, bewirkt neben Analgie und Amnesie eine Blutdrucksenkung, die durch Verminderung der Kontraktionskraft des Herzens hervorgerufen wird. Ausserdem führt Propanidid zu einer Histaminausschüttung. Narkose- wie Kreislaufwirkungen halten nur 2 - 4 Minuten an, da Propanidid sehr rasch hydrolytisch gespalten wird.

Lachgas ist ein reaktionsträges anorganisches Gas. Irgendwelche chemische Reaktionen im Körper konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Es wirkt aufgrund seiner Löslichkeit in Wasser und Lipoiden narkotisch. Bei Anwendung von Lachgas werden nur sehr geringe Veränderungen von Blutdruck und Puls beobachtet. Das im Körper aufgenommene Lachgas wird wieder unverändert über die Lunge abgeatmet.

Das Inhalationsnarkotikum Halothan hat neben der narkotischen Wirkung Einfluss auf die Kontraktionskraft des Herzens, den Tonus arterieller Gefässe und allgemein auf den Zellstoffwechsel. Es führt entgegen früherer Ansicht nicht zu genereller Vasodilatation, sondern nur in den Stromgebieten von Haut, Verdauungstrakt und Gehirn. Muskel- und Nierengefässe dagegen kontrahieren sich unter Halothaneinfluss (23). Der periphere Widerstand bleibt im wesentlichen unverändert. Die dosisabhängige Verminderung der Kontraktionskraft des Herzens ist hauptsächlich verantwortlich für die Blutdrucksenkung, die unter Halothaneinfluss beobachtet wird. Ein geringer Teil des Halothans wird in der Leber abgebaut (etwa zwei bis vier Prozent), der Rest unverändert abgeatmet.

IV. 4 Kontrastmitteluntersuchungen mit Angiografin®

4.1 Versuchsablauf

Es wurden bei Kontrastmitteluntersuchungen mit arterieller Injektion von Angiografin® Blutviskosität und Hämatokrit gemessen. Die Untersuchungen erfolgten bei 14 Patienten, bei denen zur Lokalisation und Beurteilung einer obliterierender Angiopathie im Beckenbereich eine Aortographie durchgeführt wurde. Nach Lokalanästhesie wurde die Aorta direkt vom Rücken her punktiert, die Patienten erhielten keine Allgemeinnarkose, Prämedikation oder Infusionen. Die Ausgangswerte von Blutviskosität und Hämatokrit wurden nach der Punktion gemessen, ihre Abnahme erfolgte aus einer ungestauten Vene am Handrücken oder an der Ellenbeuge. Anschliessend wurden 100 ml Angiografin® 60 % rasch in die Aorta injiziert und die Röntgenaufnahmen angefertigt. Die zweite Messung von Blutviskosität und Hämatokrit erfolgte fünf Minuten nach Kontrastmittelinjektion, wieder aus einer ungestauten Vene am Arm. In Abbildung 11 und Tabelle 15 bis 16 sind die Ergebnisse mit statistischer Berechnung aufgeführt.

4.2 Pharmakologische Eigenschaften von Angiografin®

Angiografin® ist ein jodhaltiges Kontrastmittel zur Gefässdarstellung in der Röntgendiagnostik. Die Jodatome sind dabei Bestandteil eines organischen Moleküls. Chemische Reaktionen dieser Verbindung im Körper sind nicht bekannt, es kann aber bei intravasaler Anwendung zu allergischen Erscheinungen, oder sehr selten auch zu einem anaphylaktischen Schock kommen. Die Ausscheidung erfolgt nach kurzer Zeit unverändert durch die Niere, ein sehr kleiner Teil bleibt durch starke Plasmaeiweissbindung länger im Körper. Das bei dieser Untersuchung verwendete Angiografin® soll auch nach Mischung mit einer grösseren Blutmenge einen guten Röntgenkontrast erzielen, es muss daher hoch konzentriert sein. Der osmotische Druck beträgt 43 at, dies entspricht etwa dem osmotischen Druck einer zweimolaren Lösung. Da das Blut nur eine Osmolarität von 0,3 osmol/l hat, strömt bei Injektion von Angiografin® interstitielle Flüssigkeit in das Gefässsystem, um den osmotischen Druck wieder auszugleichen.

V. 5 Untersuchungen bei Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase

5.1 Versuchsablauf

In dieser Gruppe wurde bei 10 Patienten im Verlauf einer Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase Blutviskosität, Hämatokrit, Fibrinogen (Hitzefibrin nach CLAUS) und Thrombinzeit gemessen. Indikation für die Therapie mit Streptokinase waren akute oder chronische Durchblutungs-minderung an Extremitäten infolge arterieller oder venöser Embolien bzw. Thrombosen. Bei Behandlung mit Streptokinase besteht nach Punktion von Venen die Gefahr erheblicher Blutungen, daher wurden sämtliche Blutproben aus einem zentralen Venenkatheter entnommen, der vor Therapiebeginn gelegt worden war. Um Verfälschungen durch Infusionslösung im Venenkatheter zu vermeiden, wurden vor der eigentlichen Blutabnahme einige Milliliter Blut abgezogen und verworfen, dann die Proben für Fibrinogen und Thrombinzeit entnommen und erst zuletzt das zur Viskositätsmessung bestimmte Blut abgezogen. Alle Patienten erhielten dieselbe Dosis an Streptokinase, ebenso waren Infusionsdauer und der Zeitpunkt der Messungen einheitlich. Nach Legen des zentralen Venenkatheters wurden die Ausgangswerte von Blutviskosität, Hämatokrit, Fibrinogen und Thrombinzeit bestimmt, anschliessend begann die Therapie mit der Infusion der Initialdosis von 250 000 E Streptokinase in zwanzig Minuten; sie wurde durch Gabe von 100 000 E Streptokinase über Motorspritze weitergeführt. Zwei und vier Stunden nach Beginn der Fibrinolysetherapie wurden wieder Blutviskosität, Hämatokrit, Fibrinogen und Thrombinzeit gemessen. Nach einer Dauer von 24 Stunden wurde die Streptokinasetherapie beendet und wieder die genannten Parameter gemessen. Zur Vermeidung erneuter Thrombosierung erhielten die Patienten anschliessend Heparin als Dauerinfusion, zugleich wurden sie auf Marcumar[®] eingestellt. Die letzte Messung von Blutviskosität, Hämatokrit, Fibrinogen und Thrombinzeit erfolgte während der Heparintherapie 48 Stunden nach Fibrinolysebeginn. Die Ergebnisse der Untersuchungen mit Streptokinase und die statistische Berechnung sind in Abbildung 12 und Tabelle 17.1 bis 19.2 dargestellt.

IV. 5. 5.2 Pharmakologische Eigenschaften von Streptokinase

Streptokinase wird seit einigen Jahren in der Klinik zur Auflösung frischer und älterer Thromben und Emboli angewendet. Zur Entdeckung von Streptokinase hatte die Beobachtung geführt, dass β -hämolisierende Streptokokken Gewebe zu infiltrieren vermögen. Die infiltrierende Wirkung beruht dabei auf der Spaltung und damit Auflösung von Fibrin und Fibrinogen. Streptokinase wirkt dabei selbst nicht enzymatisch, wie anfangs vermutet, sondern aktiviert das körpereigene System der Fibrinolyse. Das Enzymsystem der Fibrinolyse bildet im Körper das Gegengewicht zum Blutgerinnungssystem, es baut anfallendes Fibrin ab. Die Fibrinolyse läuft dabei wie die Gerinnung in mehreren Stufen ab. Wird sie ausgelöst, so erfolgt die Umwandlung von im Blut zirkulierendem Proaktivator zu Aktivator. Dieser setzt Plasminogen in Plasmin um. Plasmin löst als proteolytisches Enzym Fibrin und Fibrinogen in deren Spaltprodukte auf. Ein hoher Spiegel von Antiplasminen im Blut verhindert ein grösseres Ausmass dieser fibrinolytischen Reaktion. In das fibrinolytische System greift Streptokinase unmittelbar ein. Es verbinden sich dabei ein Molekül Streptokinase mit einem Molekül Plasminogen zu einem Komplex, der die Umwandlung von Plasminogen in das fibrinolytisch wirksame Plasmin bewirkt (13). Wegen des hohen Spiegels an Antiplasminen können bei der Therapie mit Streptokinase wirksame Dosen an Plasmin nur für einige Stunden erzeugt werden (21). Frische und ältere Thromben enthalten grössere Mengen an Plasminogen. Streptokinase kann infolge ihres niedrigen Molekulargewichtes in Thromben einzudringen und dort Plasminogen aktivieren. Das bewirkt eine An- bzw. Auflösung des Thrombus, auch von innen her (Endogene Lyse). Im Blut zirkulierendes Plasmin kann dagegen wegen seines grossen Moleküls Thromben nur von aussen auflösen. Seitdem hochgereinigte Streptokinasepräparate zur Verfügung stehen, wird Streptokinase zur Fibrinolyse beim Menschen eingesetzt. Infektionen mit Streptokokken und Therapie mit Streptokinase hinterlassen einen mehr oder minder hohen Spiegel an Antikörpern gegen Streptokinase. Dieser Antikörpertiter kann durch einen Test bestimmt werden. Bei Therapie mit Streptokinase muss erst dieser Titer überwunden werden, um wirksame Konzentrationen zu erreichen. In der Regel ist die Initialdosis von 250 000 E Streptokinase ausreichend. Als Nebenwirkungen bei der Anwendung von Streptokinase treten auf: Fieber, Blutungen und erneute Embolien.

V. Darstellung der Ergebnisse

1. Tabellen

Tabelle 1

χ^2 - Test zum Nachweis der Normalverteilung bei den Leerwerten der Blutviskosität.

Klasse	Anzahl	$x+1/2d$	$x+1/2d-\bar{x}$	c	F(c)	F(c)xN	f_i'	f_i	χ^2_i
		12,5	-13,02	-2,91	0,00181	0,15566	0,155	0,598	1
							0,442		
13,5	1	14,5	-11,02	-2,46	0,00695	0,59770			0,26
							1,313	2	0,36
15,5	2	16,5	- 9,02	-2,01	0,02222	1,91092			
							2,095	3	0,39
17,5	3	18,5	- 7,02	-1,57	0,05821	5,00606			
							6,291	8	0,46
19,5	8	20,5	- 5,02	-1,12	0,13136	11,29696			
							10,326	11	0,04
21,5	11	22,5	- 3,02	-0,67	0,25143	21,62298			
							13,555	8	2,27
23,5	8	24,5	- 1,02	-0,23	0,40905	35,17830			
							15,309	11	1,21
25,5	11	26,5	+ 0,98	+0,22	0,58706	50,48716			
							13,889	16	0,31
27,5	16	28,5	+ 2,98	+0,67	0,74857	64,37682			
							10,143	19	7,74
29,5	19	30,5	+ 4,98	+1,11	0,86650	74,51900			
							6,374	4	0,88
31,5	4	32,5	+ 6,98	+1,56	0,94062	80,89332			
							3,196	2	0,45
33,5	2	34,5	+ 8,98	+2,01	0,97778	84,08908			
							1,911	1	0,43
35,5	1	36,5	+10,98	+2,45	0,99286	85,38596			

$$\sum \chi^2 = 14,80$$

Für diese $\sum \chi^2 = 14,80$ und $v = 9$ Freiheitsgrade ergibt sich eine Signifikanzwahrscheinlichkeit von 0,1. Es liegt also keine Signifikanz und damit keine Normalverteilung vor.

Tabelle 2.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Leenwertuntersuchungen: 10 Minuten Abstand zwischen den Messungen.

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 10 Minuten zwischen erster und zweiter Messung (n = 37)

Paar	13,2	19,5	22,6	21,7	21,5	20,6	24,2	28,8	28,1	29,0	25,3	29,1	21,7	31,7	23,1	28,0	25,6	22,2
	13,6	17,6	21,4	19,6	19,7	18,1	23,0	27,2	25,8	29,7	23,8	28,0	21,7	28,2	20,3	28,8	24,5	22,6
Differenz	-0,4	+1,9	+1,2	+2,1	+1,8	+2,5	+1,2	+1,6	+2,3	-0,7	+1,5	+1,1	0,0	+3,5	+2,8	-0,8	+1,1	-0,4

Paar	22,5	34,5	23,1	29,3	28,0	20,5	15,0	16,2	29,5	24,6	26,9	29,0	20,3	27,0	18,8	20,0	31,2	25,3	19,6
	19,8	35,5	22,0	29,2	28,1	20,5	15,0	15,4	29,0	23,1	25,0	29,0	21,7	27,0	18,1	19,5	31,5	24,7	18,0
Differenz	+2,7	-1,0	+1,1	+0,1	-0,1	0,0	0,0	+0,8	+0,5	+1,5	+1,9	0,0	-1,4	0,0	+0,7	+0,5	-0,3	+0,6	+1,6

Geordn. Diff.	+0,1	-0,1	-0,3	-0,4	-0,4	+0,5	+0,5	+0,6	+0,7	-0,7	+0,8	-0,8	-1,0	+1,1	+1,1	+1,2	+1,2	-1,4	
Rang	1,5	1,5	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,5	9,5	11,5	11,5	13,0	14,0	15,0	16,0	17,0	18,0	19,0

Summe R...: $1,5 + 3,0 + 4,0 + 5,0 + 9,5 + 11,5 + 13,0 + 19,0 = 66,5$

$$Z = \frac{|T - \frac{1}{4}n(n+1)|}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}} = \frac{|66,5 - 8,33|}{\sqrt{65 \times 44}} = \frac{197,50}{53,48} = 3,69 \quad \text{signifikant (p} \leq 0,001 \text{)}$$

Die Viskositätsabnahme zwischen erster und zweiter Messung bei den Leerversuchen ist hochsignifikant.

Tabelle 2.2

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Leervertuntersuchungen: 10 Minuten Abstand zwischen den Messungen.

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leervert - 10 Minuten zwischen zweiter und dritter Messung (n = 20)

Paar	27,2	25,8	29,7	23,8	28,0	21,7	28,2	20,3	19,8	35,5	22,0	29,2	20,5	15,0
	27,0	26,4	31,0	23,5	27,6	19,9	29,2	20,1	20,8	36,5	24,0	28,7	21,5	15,0
Differenz	+0,2	-0,6	-1,3	+0,3	+0,4	+1,8	-1,0	+0,2	-1,0	-1,0	-2,0	+0,5	-1,0	0,0
Paar	29,0	23,1	25,0	29,0	21,7	15,4								
	29,1	23,0	26,5	28,0	19,8	14,2								
Differenz	-0,1	+0,1	-1,5	+1,0	+1,9	+1,2								
Geordn.	+0,1	-0,1	+0,2	+0,2	+0,3	+0,4	+0,5	-0,6	-1,0	-1,0	-1,0	-1,0	+1,0	+1,2
Rang	1,5	1,5	3,5	3,5	5,0	6,0	7,0	8,0	11,0	11,0	11,0	11,0	11,0	14,0
Geordn.	-1,3	-1,5	+1,8	-1,9	-2,0									
Rang	15,0	16,0	17,0	18,0	19,0									

Summe R₋: 1,5 + 8,0 + 44,0 + 15,0 + 16,0 + 19,0 = 103,5 R₊ = 103,5 bei n_D = 19 nicht signifikant.

Die Viskositätswerte der Leerversuche 10 Minuten zeigen bei der zweiten und dritten Messung keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Leerwertuntersuchungen: 10 Minuten Abstand zwischen den Messungen.

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 10 Minuten zwischen erster und zweiter Messung (n = 33)

Paar	26,0	42,5	43,5	43,0	41,0	42,0	45,7	43,7	44,5	36,0	37,0	44,0	44,2	39,5	50,0	47,4	43,0
	25,0	41,0	43,5	42,5	41,0	42,0	43,0	43,5	43,7	37,0	36,2	44,7	43,0	40,0	50,2	46,4	40,9
Differenz	+1,0	+1,5	0,0	+0,5	0,0	0,0	+2,7	+0,2	+0,8	-1,0	+0,8	-0,7	+1,2	-0,5	-0,2	+1,0	+2,1
Paar	57,0	45,9	47,1	44,5	35,0	31,4	45,8	46,0	37,0	41,2	46,3	41,5	52,2	49,7	44,8	41,2	
	56,4	46,5	48,3	44,3	34,6	30,2	45,0	45,0	36,5	41,0	47,4	40,6	52,0	49,1	44,4	41,0	
Differenz	+0,6	-0,6	-1,2	+0,2	+0,4	+1,2	+0,8	+1,0	+0,5	+0,2	-0,7	+0,9	+0,2	+0,6	+0,4	+0,2	
Geordn. Diff.	+0,2	+0,2	+0,2	-0,2	+0,2	+0,2	+0,4	+0,4	-0,5	+0,5	+0,6	+0,6	-0,6	-0,7	-0,7	+0,8	
Rang	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	7,0	8,0	10,0	10,0	10,0	13,0	13,0	15,5	15,0	17,0	
Geordn. Diff.	+0,8	+0,8	+0,9	+1,0	+1,0	+1,0	-1,0	-1,2									
Rang	18,0	19,0	20,0	22,5	22,5	22,5	22,5	25,5									

Summe R₋: 3,5 + 10,0 + 13,0 + 15,5 + 15,5 + 22,5 + 22,5 = 105,5

$$Z = \frac{|T - \frac{1}{4}n(n+1)|}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}} = \frac{|105,5 - 232,5|}{\sqrt{\frac{30 \cdot 31 \cdot 61}{24}}} = \frac{127}{\sqrt{2364}} = 2,6 \quad \text{signifikant (p} \leq 0,01 \text{)}$$

Die Hämatokritabnahme zwischen erster und zweiter Messung bei den Leerversuchen ist signifikant.

Tabelle 3.2

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Leenwertuntersuchungen: 10 Minuten Abstand zwischen den Messungen.

Auswertung der Hämatokritwerte: Leenwert - 10 Minuten zwischen zweiter und dritter Messung. (n = 19)

Paar	45,7	43,0	43,5	43,7	37,0	36,2	44,7	43,0	40,0	40,9	56,4	46,5	44,3	34,6	30,2
	44,5	46,0	44,5	43,0	36,0	36,5	45,0	43,0	40,0	41,2	56,4	45,2	44,6	34,0	30,3
Differenz	+0,8	-3,0	-1,0	+0,7	+1,0	-0,3	-0,3	0,0	-0,3	0,0	+1,3	-0,3	+0,6	-0,1	
Paar	42,4	45,0	36,5	41,0											
	42,3	44,7	36,2	41,0											
Differenz	+0,1	+0,3	+0,3	0,0											

Geordn.	Diff.	+0,1	-1,0	+0,3	+0,3	-0,3	-0,3	-0,3	-0,3	+0,6	+0,7	+0,8	-1,0	+1,0	+1,3	-3,0
Rang		1,5	1,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	9,0	10,0	11,0	12,5	12,5	14,0	15,0

Summe R₋: 1,5 + 22,0 + 12,5 + 15,0 = 51,0

Summe R₊ = 51 bei n_D = 15 nicht signifikant

Die Hämatokritwerte der Leenversuche 10 Minuten zeigen bei der zweiten und dritten Messung keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Leerwertuntersuchungen: 10 Minuten Abstand zwischen den Messungen.

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 10 Minuten zwischen erster und zweiter Messung (n = 12)

Paar	30,2	25,1	21,1	27,5	30,0	26,7	25,5	17,0	17,7	17,5	19,0	24,0
	29,2	27,8	20,5	28,4	29,6	26,7	25,2	16,6	17,5	18,0	21,0	20,5
Differenz	+1,0	-2,7	+0,6	-0,9	+0,4	0,0	+0,3	+0,4	+0,2	-0,5	-2,0	+3,5
Geordn. Diff.	+0,2	+0,3	+0,4	+0,4	-0,5	+0,6	-0,9	+1,0	-2,0	-2,7	+3,5	
Rang	1,0	2,0	3,5	3,5	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	

Summe R₊: 5,0 + 7,0 + 9,0 + 10,0 = 31,0

Nicht signifikant bei $n_D = 11$

Tabelle 4.2

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 10 Minuten zwischen zweiter und dritter Messung (n = 12)

Paar	29,2	27,8	20,5	28,4	29,6	26,7	25,2	16,6	17,5	18,0	21,0	20,5
	27,3	27,2	20,5	27,4	29,2	26,0	25,0	17,2	17,3	17,7	19,0	20,5
Differenz	+1,9	+0,6	0,0	+1,0	+0,4	+0,7	+0,2	-0,6	+0,2	+0,3	+2,0	0,0
Geordn. Diff.	+0,2	+0,2	+0,3	+0,4	+0,6	-0,6	+0,7	+1,0	+1,9	+2,0		
Rang	1,5	1,5	3,0	4,0	5,5	5,5	7,0	8,0	9,0	10,0		

Summe R₊: 5,5

Signifikant bei $p \leq 0,05$

Tabelle 5.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Leerwertuntersuchungen: 10 Minuten Abstand zwischen den Messungen.

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 10 Minuten zwischen erster und zweiter Messung (n = 12)

Paar	48,0	50,2	47,5	44,6	50,5	50,1	44,7	42,2	43,2	43,8	42,9	48,1
	47,3	49,0	47,5	45,0	52,1	50,9	45,7	40,7	43,5	43,1	41,8	45,6
Differenz	+0,7	+1,2	0,0	-0,4	-1,6	-0,8	-1,0	+1,5	-0,3	+0,7	+0,9	+2,5
Geordn. Diff.	-0,3	-0,4	+0,7	+0,7	-0,8	+0,9	-1,0	+1,2	+1,5	-1,6	+2,5	
Rang	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	

Summe R₊: 1 + 2 + 5 + 7 + 10 = 25

Nicht signifikant

Tabelle 5.2

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 10 Minuten zwischen zweiter und dritter Messung (n = 12)

Paar	47,3	49,0	47,5	45,0	52,1	50,9	45,7	40,7	43,5	43,1	41,8	45,6
	46,2	49,6	46,8	45,0	51,0	49,7	42,9	41,9	42,3	41,8	42,0	46,1
Differenz	+1,1	-0,6	+0,7	0,0	+1,1	+1,2	+2,8	-1,2	+1,2	+1,3	-0,2	-0,5
Geordn. Diff.	-0,2	-0,5	-0,6	+0,7	+1,1	+1,1	-1,2	+1,2	+1,2	+1,3	+2,8	
Rang	1	2	3	4	5	6	8	8	8	10	11	

Summe R₊: 1 + 2 + 3 + 8 = 14

Nicht signifikant

Tabelle 6.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Untersuchungen mit Ronicol[®].

Leerversuche: Infusion von 4,0 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 10 Minuten nach Infusionsbeginn (n = 8)

Paar	25,0 26,5	29,0 29,0	21,7 19,7	27,0 24,5	18,1 17,3	31,5 30,1	24,7 26,0	18,0 19,0
Differenz	-1,5	0,0	+2,0	+2,5	+0,8	+1,4	-1,3	-1,0
Geordn. Diff.	+0,8	-1,0	-1,3	+1,4	-1,5	+2,0	+2,5	
Rang	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	

Summe R_— : 2,0 + 3,0 + 5,0 = 10,0

Nicht signifikant

Tabelle 6.2

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - Infusionsende

(n = 8)

Paar	25,0 24,9	29,0 29,5	21,7 19,6	18,1 17,1	19,5 19,5	31,5 30,3	24,7 24,2	18,0 19,5
Differenz	+0,1	-0,5	+2,1	+1,0	0,0	+1,2	+0,5	-1,5
Geordn. Diff.	+0,1	+0,5	-0,5	+1,0	+1,2	-1,5	+2,1	
Rang	1,0	2,5	2,5	4,0	5,0	6,0	7,0	

Summe R_— : 2,5 + 6,0 = 8,5

Nicht signifikant

Tabelle 6.3

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 15 Minuten nach Infusionsende (n = 9)

Paar	25,0 25,9	29,0 28,5	21,7 19,0	27,0 27,0	18,1 16,8	19,5 21,0	31,5 30,0	24,7 28,0	18,0 19,0
Differenz	-0,9	+0,5	+2,7	0,0	+1,3	-1,5	+1,5	-3,3	-1,0
Geordn. Diff.	+0,5	-0,9	-1,0	+1,3	+1,5	-1,5	+2,7	-3,3	
Rang	1,0	2,0	3,0	4,0	5,5	5,5	7,0	8,0	

Summe R_— : 2,0 + 3,0 + 5,5 = 10,5

Nicht signifikant

Tabelle 7.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Untersuchungen mit Ronicol®.

Leerversuche: Infusion von 4,0 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 10 Minuten nach Infusionsbeginn. (n = 8)

Paar	45,0 45,0	36,5 36,5	41,0 40,5	47,4 45,2	40,6 40,4	52,0 51,5	49,1 49,3	44,4 44,6
Differenz	0,0	0,0	+0,5	+2,2	+0,2	+0,5	-0,2	-0,2
Geordn. Diff.	+0,2	-0,2	-0,2	+0,5	+0,5	+2,2		
Rang	2,0	2,0	2,0	4,0	5,0	6,0		

Summe R_— : 2,0 + 2,0 = 4,0

Nicht signifikant

Tabelle 7.2

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - Infusionsende

(n = 8)

Paar	45,0 44,5	36,5 36,7	41,0 40,0	40,6 39,4	41,0 40,8	52,0 51,2	49,1 49,2	44,4 44,4
Differenz	+0,5	-0,2	+1,0	+1,2	+0,2	+0,8	-0,1	0,0
Geordn. Diff.	-0,1	-0,2	+0,2	+0,5	+0,8	+1,0	+1,2	
Rang	1,0	2,5	2,5	4,0	5,0	6,0	7,0	

Summe R_— : 2,5 + 1,0 = 3,5

Nicht signifikant

Tabelle 7.3

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 15 Minuten nach Infusionsende

(n = 9)

Paar	45,0 45,0	36,5 36,2	41,0 39,7	47,4 47,7	40,6 39,4	41,0 40,9	52,0 50,4	49,1 51,5	44,4 44,5
Differenz	0,0	+0,3	+1,3	-0,3	+1,2	+0,1	+1,6	-2,4	-0,1
Geordn. Diff.	+0,1	-0,1	+0,3	-0,3	+1,2	+1,3	+1,6	-2,4	
Rang	1,5	1,5	3,5	3,5	5,0	6,0	7,0	8,0	

Summe R_— : 1,5 + 3,5 + 8,0 = 13,0

Nicht signifikant

Tabelle 8.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Untersuchungen mit Ronicol®.

Infusion von 100 mg Ronicol^R und 100 ml physiologischer Kochsalzlösung.

Auswertung der Blutviskositätswerte : Leerwert - 10 Minuten nach Infusionsbeginn (n = 14)

Paar	13,6	17,6	21,4	12,8	19,6	19,7	18,1	23,0	27,2	25,8	29,7	23,8	28,0	21,7
	13,1	17,3	20,4	12,9	20,2	18,3	17,4	23,8	26,8	24,3	28,0	20,8	27,2	21,5
Differenz	+0,5	+0,3	+1,0	-0,1	-0,6	+1,4	+0,7	-0,8	+0,4	+1,5	+1,7	+3,0	+0,8	+0,2

Geordn.|Diff.| -0,1 +0,2 +0,3 +0,4 +0,5 -0,6 +0,7 -0,8 +0,8

Rang 1,0 2,0 3,0 4,0 5,0 6,0 7,0 8,5 8,5

Summe R _ : 1,0 + 6,0 + 8,5 = 15,5

Signifikant ($p \leq 0,02$)

Tabelle 8.2

Auswertung der Blutviskositätswerte : Leerwert - Infusionsende

(n = 14)

Paar	13,6	17,6	21,4	12,8	19,6	19,7	18,1	23,0	27,2	25,8	29,7	23,8	28,0	21,7
	12,8	17,1	20,3	13,2	19,6	18,3	17,3	24,4	26,7	24,1	28,5	21,1	27,3	21,0
Differenz	+0,8	+0,5	+1,1	-0,4	0,0	+1,4	+0,8	-1,4	+0,5	+1,7	+1,2	+2,7	+0,7	+0,7

Geordn.|Diff.| -0,4 +0,5 +0,5 +0,7 +0,7 +0,8 +0,8 +1,1 +1,2 +1,4 -1,4 +1,7

Rang 1,0 2,0 3,0 4,0 5,0 6,0 7,0 8,0 9,0 10,5 10,5 12,0

Summe R _ : 10,5 + 1,0 = 11,5

Signifikant ($p \leq 0,02$)

Tabelle 8.3

Auswertung der Blutviskositätswerte : Leerwert - 15 Minuten nach Infusionsende (n = 14)

Paar	13,6	17,6	21,4	12,8	19,6	19,7	18,1	23,0	27,2	25,8	29,7	23,8	28,0	21,7
	13,3	17,9	20,4	12,8	20,4	19,4	17,4	25,4	27,4	24,3	30,3	21,2	27,3	20,4
Differenz	+0,3	-0,3	+1,0	0,0	-0,8	+0,3	+0,7	-2,4	-0,2	+1,5	-0,6	+2,6	+0,7	+1,3

Geordn.|Diff.| -0,2 +0,3 +0,3 -0,3 -0,6 +0,7 +0,7 -0,8 +1,0 +1,3 +1,5 -2,4 +2,6

Rang 1,0 3,0 3,0 3,0 5,0 6,0 7,0 8,0 9,0 10,0 11,0 12,0 13,0

Summe R _ : 1,0 + 3,0 + 5,0 + 8,0 + 12,0 = 29 Nicht signifikant

Tabelle 9.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Untersuchungen mit Ronicol[®].

Infusion von 100 mg Ronicol^R und 100 ml physiologischer Kochsalzlösung

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 10 Minuten nach Infusionsbeginn (n = 13)

Paar	25,0	41,0	43,5	24,0	42,5	41,0	42,0	45,7	43,0	43,5	43,7	37,0	36,2
	24,2	41,5	43,5	23,5	42,0	39,5	42,0	44,0	44,7	43,5	42,0	36,2	37,2
Differenz	+0,8	-0,5	0,0	+0,5	+0,5	+1,5	0,0	+1,7	-1,7	0,0	+1,7	+0,8	-1,0

Geordn. |Diff. | -0,5 +0,5 +0,5 +0,8 +0,8 -1,0 +1,5 +1,7 -1,7 +1,7

Rang 2,0 2,0 2,0 4,0 5,0 6,0 7,0 9,0 9,0 9,0

Summe R_— : 2,0 + 6,0 + 9,0 = 17

Nicht signifikant

Tabelle 9.2

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - Infusionsende

(n = 11)

Paar	25,0	41,0	43,5	42,5	41,0	45,7	43,0	43,7	37,0	36,2	43,5
	23,7	41,5	43,5	42,3	39,7	45,2	45,0	42,5	37,0	37,0	43,5
Differenz	+1,3	-0,5	0,0	+0,2	+1,3	+0,5	-2,0	+1,2	0,0	-0,8	0,0

Geordn. |Diff. | +0,2 +0,5 -0,5 -0,8 +1,2 +1,3 +1,3 -2,0

Rang 1,0 2,5 2,5 4,0 5,0 6,0 7,0 8,0

Summe R_— : 2,5 + 4,0 + 8,0 = 14,5

Nicht signifikant

Tabelle 9.3

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 15 Minuten nach Infusionsende

(n = 11)

Paar	41,0	43,5	24,0	42,5	41,0	45,7	43,0	43,5	43,7	37,0	36,2
	41,5	43,5	23,0	42,0	40,0	45,5	45,5	43,5	42,5	36,0	37,0
Differenz	-0,5	0,0	+1,0	+0,5	+1,0	+0,2	-2,5	0,0	+1,2	+1,0	-0,8

Geordn. |Diff. | +0,2 +0,5 -0,5 -0,8 +1,0 +1,0 +1,0 +1,2 -2,5

Rang 1,0 2,5 2,5 4,0 5,0 6,0 7,0 8,0 9,0

Summe R_— : 2,5 + 4,0 + 9,0 = 15,5

Nicht signifikant

Tabelle 10.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Untersuchungen mit Ronicol[®].
Infusion von 200 mg Ronicol^R unverdünnt.

Auswertung der Blutviskositätswerte : Leerwert - 10 Minuten nach Infusionsbeginn (n = 14)

Paar	28,2	20,3	28,8	24,5	22,6	19,8	35,5	22,0	29,2	28,1	20,5	15,0	15,4	23,1
	27,6	18,3	28,0	24,3	22,3	19,0	34,0	22,5	27,5	25,8	22,0	14,7	14,3	21,7
Differenz	+0,6	+2,0	+0,8	+0,2	+0,3	+0,8	+1,5	-0,5	+1,7	+2,3	-1,5	+0,3	+1,1	+1,4
Geordn. Diff.	+0,2	+0,3	+0,3	-0,5	+0,6	+0,8	+0,8	+1,1	+1,4	-	1,5	+1,5		
Rang	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,5	10,5			

Summe R₋ : 4,0 + 10,4 = 14,5

Signifikant ($p \leq 0,02$)

Tabelle 10.2

Auswertung der Blutviskositätswerte : Leerwert - Infusionsende

(n = 12)

Paar	28,2	24,5	22,6	19,8	35,5	22,0	29,2	28,1	20,5	15,0	15,4	23,1
	28,4	24,8	23,2	21,6	33,0	21,0	27,7	25,3	22,5	15,0	14,2	22,5
Differenz	-0,2	-0,3	-0,6	-1,8	+2,5	+1,0	+1,5	+2,8	-2,0	0,0	+1,2	+0,6
Geordn. Diff.	-0,2	-0,3	-0,6	+0,6	+1,0	+1,2	+1,5	-1,8	-2,0	+2,5	+2,8	
Rang	1,0	2,0	3,5	3,5	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	

Summe R₋ : 1,0 + 2,0 + 3,5 + 8,0 + 9,0 = 23,5 Nicht signifikant

Tabelle 10.3

Auswertung der Blutviskositätswerte : Leerwert - 15 Minuten nach Infusionsende (n = 13)

Paar	28,2	20,3	28,8	24,5	19,8	35,5	22,0	29,2	28,1	20,5	15,0	15,4	29,0
	29,7	17,2	27,6	25,8	19,8	33,0	24,5	28,9	29,6	23,5	14,9	14,1	29,1
Differenz	-1,5	+3,1	+1,2	-1,3	0,0	+2,5	-2,5	+0,3	-1,5	-3,0	+0,1	+1,3	-0,1
Geordn. Diff.	+0,1	-0,1	+0,3	+1,2	-1,3	+1,3	-1,5	-1,5	+2,5	-2,5	-	3,0	+3,1
Rang	1,5	1,5	3,0	4,0	5,5	5,5	7,5	7,5	9,5	9,5	11,0	12,0	

Summe R₋ : 1,5 + 5,5 + 7,5 + 7,5 + 9,5 + 11,0 = 42,5 Nicht signifikant

Tabelle 11.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Untersuchungen mit Ronicol®.
Infusion von 200 mg Ronicol^R unverdünnt.

Auswertung der Hämatokritwerte : Leerwert - 10 Minuten nach Infusionsbeginn (n = 14)

Paar	44,7	43,0	40,0	50,2	46,4	47,1	40,9	56,4	46,5	48,3	44,3	34,6	30,2	45,0
	44,5	43,7	39,0	51,2	45,5	47,7	40,6	55,3	45,1	47,0	44,8	35,0	29,4	44,0
Differenz	+0,2	-0,7	+1,0	-1,0	+0,9	-0,6	+0,3	+1,1	+1,4	+1,3	-0,5	-0,4	+0,8	+1,0
Geordn. Diff.	+0,2	+0,3	-0,4	-0,5	-0,6	-0,7	+0,8	+0,9	+1,0	+1,0	-1,0	+1,1	+1,3	+1,4
Rang	1	2	3	4	5	6	7	8	10	10	10	12	13	14

Summe R₊ : 3 + 4 + 5 + 6 + 10 = 28

Nicht signifikant

Tabelle 11.2

Auswertung der Hämatokritwerte : Leerwert - Infusionsende (n = 12)

Paar	44,7	43,0	46,4	47,1	40,9	56,4	46,5	48,3	44,3	34,6	30,2	45,0
	44,0	43,0	45,6	47,5	41,5	55,5	45,9	46,3	46,0	35,0	28,8	44,0
Differenz	+0,7	0,0	+0,8	-0,4	-0,6	+0,9	+0,6	+2,0	-1,7	-0,4	+1,4	+1,0
Geordn. Diff.	-0,4	-0,4	-0,6	+0,6	+0,7	+0,8	+0,9	+1,0	+1,4	-1,7	+2,0	
Rang	1,5	1,5	3,5	3,5	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	

Summe R₊ : 1,5 + 1,5 + 3,5 + 10,0 = 16,5

Nicht signifikant

Tabelle 11.3

Auswertung der Hämatokritwerte : Leerwert - 15 Minuten nach Infusionsende (n = 13)

Paar	44,7	43,0	50,2	46,4	40,9	56,4	46,5	48,3	44,3	34,6	30,2	42,4	45,0
	44,5	43,0	49,5	46,6	41,2	55,6	45,8	48,5	46,1	34,2	29,2	42,8	44,0
Differenz	+0,2	0,0	+0,7	-0,2	-0,3	+0,8	+0,7	-0,2	-1,8	+0,4	+1,0	-0,4	+1,0
Geordn. Diff.	+0,2	-0,2	-0,2	-0,3	+0,4	-0,4	+0,7	+0,7	+0,8	+1,0	+1,0	-1,8	
Rang	2,0	2,0	2,0	4,0	5,5	5,5	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	12,0	

Summe R₊ : 2,0 + 2,0 + 4,0 + 5,5 + 12,0 = 25,5 Nicht signifikant

Tabelle 12

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen.

Auswertung der Viskositätswerte bei Einleitung einer Allgemeinnarkose (n = 14)

Paar	30,3	30,5	29,5	29,5	27,5	25,3	31,2	22,5	30,0	30,5	27,8	29,5	36,2	30,5
	29,0	26,5	28,6	25,7	26,0	22,5	29,2	25,0	20,0	28,0	25,0	27,5	35,0	30,0
Differenz	+1,3	+4,0	+0,9	+3,8	+1,5	+2,8	+2,0	-2,5	+10,0	+25,0	+2,8	+2,0	+1,2	+0,5
Geordn. Diff.	+0,5	+0,9	+1,2	+1,3	+1,5	+2,0	+2,0	+2,5	-2,5	+2,8	+2,8	+3,8	+4,0	+10,0
Rang	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,5	6,5	8,5	8,5	10,5	10,5	12,0	13,0	14,0

Summe R₋ : 8,5

Signifikant ($p \leq 0,01$)

Tabelle 13

Auswertung der Hämatokritwerte bei Einleitung einer Allgemeinnarkose

Paar	49,7	51,0	38,0	44,5	46,2	44,2	46,0	48,2	53,2	51,0	46,2	54,7	49,5
	47,0	50,7	36,5	46,0	45,0	42,5	38,2	42,0	52,0	49,0	43,0	53,5	48,5
Differenz	+2,7	+0,3	+1,5	-1,5	+1,2	+1,7	+7,8	+5,8	+1,2	+2,0	+3,2	+1,2	+1,0
Geordn. Diff.	+0,3	+1,0	+1,2	+1,2	+1,2	+1,5	-1,5	+1,7	+2,0	+2,7	+3,2	+5,8	+7,8
Rang	1,0	2,0	4,0	4,0	4,0	6,5	6,5	8,0	9,0	10,0	11,0	12,0	13,0

Summe R₋ : 6,5

Signifikant ($p \leq 0,01$)

Tabelle 14.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen.

Auswertung der systolischen Blutdruckwerte bei Einleitung einer Allgemeinnarkose ($n = 13$)

Paar	120 115	150 140	120 90	90 70	180 150	140 130	140 130	140 180	130 110	210 130	110 120	140 115	130 115
Differenz	+ 5	+10	+30	+20	+30	+10	+10	-40	+20	+80	-10	+25	+15
Geordn. Diff.	+ 5	+10	+10	+10	-10	+15	+20	+20	+25	+30	+30	-40	+80
Rang	1,0	3,5	3,5	3,5	3,5	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0	11,0	12,0	13,0

Summe R_- : $12,0 + 3,5 = 15,5$

Signifikant ($p \leq 0,05$)

Tabelle 14.2

Auswertung der diastolischen Blutdruckwerte bei Einleitung einer Allgemeinnarkose ($n = 11$)

Paar	75 65	80 80	80 70	60 50	90 90	85 85	80 70	80 80	55 55	80 80	85 85
Differenz	+10	0	+10	0	0	0	+10	0	0	0	0

Da nur vier Paare Differenzen ergeben, ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Tabelle 15

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Kontrastmitteluntersuchungen mit Angiografín®.

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - Nach Kontrastmittelinjektion (n = 13)

Paar	33,0	22,5	24,0	30,0	20,5	26,5	27,0	30,0	22,5	27,6	27,2	25,0	31,7
	29,0	17,4	18,0	24,0	20,5	18,0	17,0	20,5	16,5	19,6	21,5	21,7	21,0
Differenz	4,0	5,1	6,0	6,0	0,0	8,5	10,0	9,5	6,0	8,0	5,7	3,3	10,0

Da keine negativen Differenzen auftreten, ist die Summe $R_- : 0$

Das Ergebnis ist signifikant ($p \leq 0,01$)

Tabelle 16

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - Nach Kontrastmittelinjektion (n = 17)

Paar	44,5	46,2	50,0	42,7	44,1	48,8	42,8	51,2	45,4
	39,5	40,7	46,5	37,3	39,0	45,0	41,1	45,8	41,4
Differenz	5,0	5,5	3,5	5,4	5,1	3,8	1,7	5,4	4,0

Paar	36,9	50,7	48,9	43,6	48,1	43,0	41,8	49,0
	31,0	46,3	44,0	39,3	43,9	40,7	40,0	41,0
Differenz	5,9	4,4	4,9	4,3	4,2	2,3	1,8	8,0

Auch hier treten keine negativen Differenzen auf, es ist die Summe $R_- : 0$

Damit ist das Ergebnis signifikant ($p \leq 0,01$)

Tabelle 17.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase.

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 2 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

(n = 10)

Paar	25,0 20,0	25,0 27,5	27,0 25,5	29,0 24,5	22,5 18,0	24,4 20,8	27,5 25,2	26,8 25,4	23,5 20,0	27,0 24,5
Differenz	+5,0	-2,5	+1,5	+4,5	+4,5	+3,6	+2,3	+1,4	+3,5	+2,5
Geordn. Diff.]	+1,4	+1,5	+2,3	+2,5	-2,5	+3,5	+3,6	+4,5	+4,5	+5,0
Rang	1,0	2,0	3,0	4,5	4,5	6,0	7,0	8,5	8,5	10,0

Summe R _ : 4,5

Signifikant ($p \leq 0,02$)

Tabelle 17.2

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 4 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

(n = 8)

Paar	25,0 16,0	25,0 28,0	27,0 23,5	29,0 23,0	22,5 14,0	24,4 20,2	27,5 24,2	27,0 23,5
Differenz	+9,0	-3,0	+3,5	+6,0	+8,5	+4,2	+3,3	+3,5
Geordn. Diff.]	-3,0	+3,3	+3,5	+3,5	+4,2	+6,0	+8,5	+9,0
Rang	1,0	2,0	3,5	3,5	5,0	6,0	7,0	8,0

Summe R _ : 1

Signifikant ($p \leq 0,02$)

Tabelle 17.3

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 24 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

(n = 10)

Paar	25,0 20,0	25,0 26,0	27,0 22,5	29,0 25,0	22,5 14,0	24,4 22,0	27,5 27,3	26,8 26,0	23,5 20,0	27,0 26,0
Differenz	+5,0	-1,0	+4,5	+4,0	+8,5	+2,4	+0,2	+0,8	+3,5	+1,0
Geordn. Diff.	+0,2	+0,8	+1,0	-1,0	+2,5	+3,5	+4,0	+4,5	+5,0	+8,5
Rang	1,0	2,0	3,5	3,5	5,0	6,0	7,0	8,0	9,0	10,0

Summe R_ : 3,5

Signifikant ($p \leq 0,02$)

Tabelle 17.4

Auswertung der Blutviskositätswerte: Leerwert - 48 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

(n = 10)

Paar	25,0 20,0	25,0 26,0	27,0 15,0	29,0 21,0	22,5 17,5	24,4 21,7	27,5 27,2	26,8 26,2	23,5 19,0	27,0 25,0
Differenz	+5,0	-1,0	+12,0	+8,0	+5,0	+2,7	+0,3	+0,6	+4,5	+2,0
Geordn. Diff.	+0,3	+0,6	-1,0	+2,0	+2,7	+4,5	+5,0	+5,0	+8,0	+12,0
Rang	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0	6,0	7,5	7,5	9,0	10,0

Summe R_ : 3

Signifikant ($p \leq 0,01$)

Tabelle 18.1

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase.

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 2 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

(n = 10)										
Paar	37,0 25,0	36,0 22,0	50,0 46,0	44,0 44,0	38,5 38,5	46,0 46,0	49,5 49,0	48,0 48,0	44,5 43,0	51,5 51,5
Differenz	12,0	14,0	4,0	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	1,5	0,0
Geordn. Diff.	0,5	1,5	4,0	12,0	14,0					
Rang	1,0	2,0	3,0	4,0	5,0					

Summe R₊ : 0

Nicht signifikant

Tabelle 18.2

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 4 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

Nicht auswertbar, da nur von fünf Patienten Werte vorliegen.

Tabelle 18.3

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 24 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

(n = 10)										
Paar	37,0 18,0	36,0 25,0	50,0 46,0	44,0 45,5	38,5 37,0	46,0 46,0	49,5 50,5	48,0 50,0	44,5 43,0	51,5 53,5
Differenz	+19,0	+11,0	+4,0	-1,5	+1,5	0,0	-1,0	-2,0	+1,5	-2,0
Geordn. Diff.	-1,0	-1,5	+1,5	+1,5	-2,0	-2,0	+4,0	+11,0	+19,0	
Rang	1,0	3,0	3,0	3,0	5,5	5,5	7,0	8,0	9,0	

Summe R₊ : 1,0 + 3,0 + 3,0 + 3,0 + 5,5 = 15

Nicht signifikant

Tabelle 18.4

Auswertung der Hämatokritwerte: Leerwert - 48 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

(n = 10)										
Paar	37,0 24,0	36,0 23,0	50,0 33,0	44,0 44,5	38,5 40,5	46,0 43,5	49,5 50,0	48,0 49,0	44,5 41,0	51,5 50,0
Differenz	+13,0	+13,0	+17,0	-0,5	-2,0	+2,5	-0,5	-1,0	+3,5	+1,5
Geordn. Diff.	-0,5	-0,5	-1,0	+1,5	-2,0	+2,5	+3,5	+13,0	+13,0	+17,0
Rang	1,5	1,5	3,0	4,0	5,0	6,0	7,0	8,5	8,5	10,0

Summe R₊ : 1,5 + 1,5 + 3,0 + 5,0 = 11

Nicht signifikant

Tabelle 19.1

Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase.

Auswertung der Fibrinogenwerte: 2 Stunden, 4 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden
nach Beginn der Streptokinasetherapie.

Nr. der Patienten	Leerwert	2 Stunden	4 Stunden	24 Stunden	48 Stunden
703	250	95	70		
704	300	190	200	190	150
705	330	80			150
706	210	60	50	115	280
707	260	125	130	155	220
708	376	155		170	230
709	295	130		120	270
710	300	200	180	130	250
701	370	220	220	250	230
702	360	240	240	220	240
Mittelwert	304,5	149,5	109,0	135,0	202,0
n	10	10	7	8	9
Signifikanz der Unterschiede zum Leerwert		$p \leq 0,01$	$p \leq 0,02$	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,02$

Erläuterungen zur Tabelle 19.1 sind nach Tabelle 19.2 aufgeführt.

Tabelle 19.2

Wilcoxon - Test für Paardifferenzen. Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase.

Auswertung der Fibrinogenwerte: Leerwert - 48 Stunden nach Beginn der Streptokinasetherapie

(n = 9)

Paar	300 150	330 150	210 280	260 220	376 230	295 270	300 250	370 230	360 240
Differenz	+150	+180	-70	+40	+146	+25	+50	+140	+120
Geordn. Diff.	+25	+40	+50	-70	+120	+140	+146	+150	+180
Rang	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Summe R₊: 4

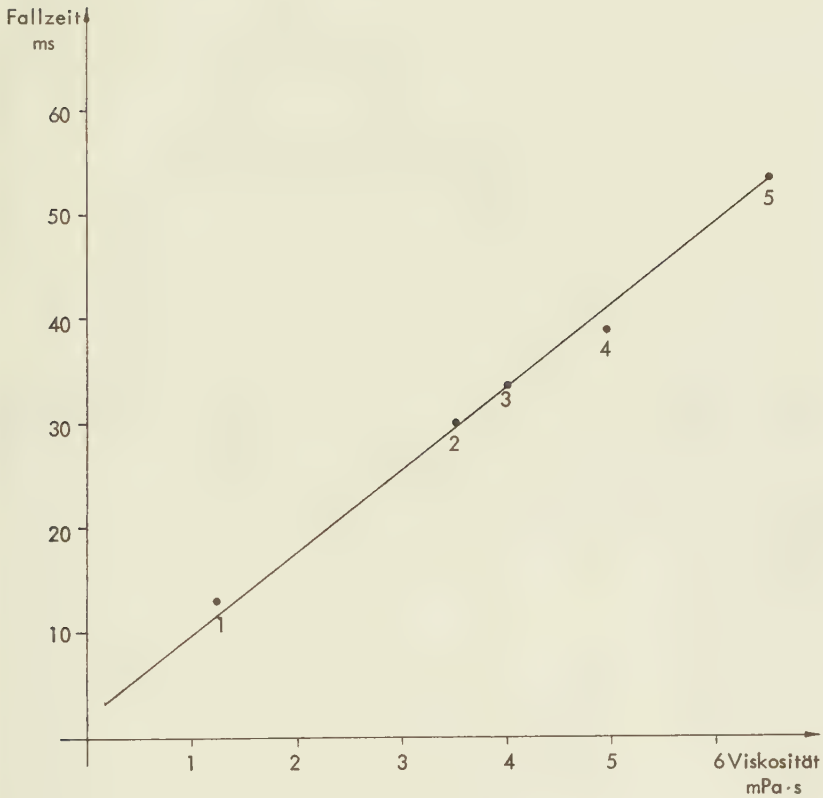
Signifikant ($p \leq 0,02$)

Erläuterungen zur Tabelle 19.1

Da in den Spalten 2 Stunden, 4 Stunden und 24 Stunden keine negativen Differenzen auftreten, lässt sich die jeweilige Signifikanz unmittelbar aus statistischen Tabellen ablesen. Sie ist in der letzten Zeile angegeben. Für die Spalte 48 Stunden ist die statistische Berechnung in Tabelle 19.2 aufgeführt.

V. 2 Abbildungen

Abbildung 2: Eichkurve des Kugelfallviskosimeters



1 = Conray^R 30 ; Viskosität = 1,44 mPa·s

2 = Conray^R EV ; Viskosität = 3,50 mPa·s

3 = Conray^R 60 ; Viskosität = 4,00 mPa·s

4 = Angiografin^R ; Viskosität = 4,95 mPa·s

5 = Ronpacon^R ; Viskosität = 6,60 mPa·s

Abbildung 3: Histogramm der Blutviskositätswerte (Nullwerte)

(n = 86)

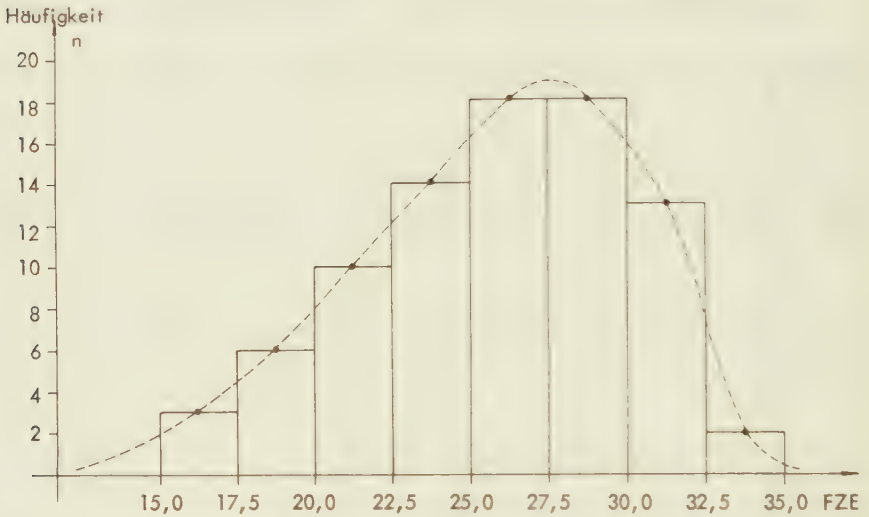
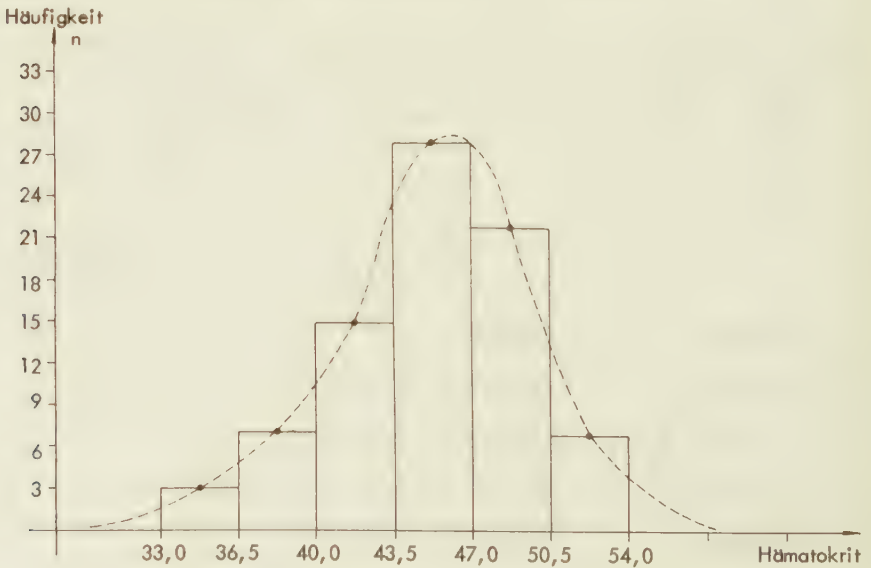
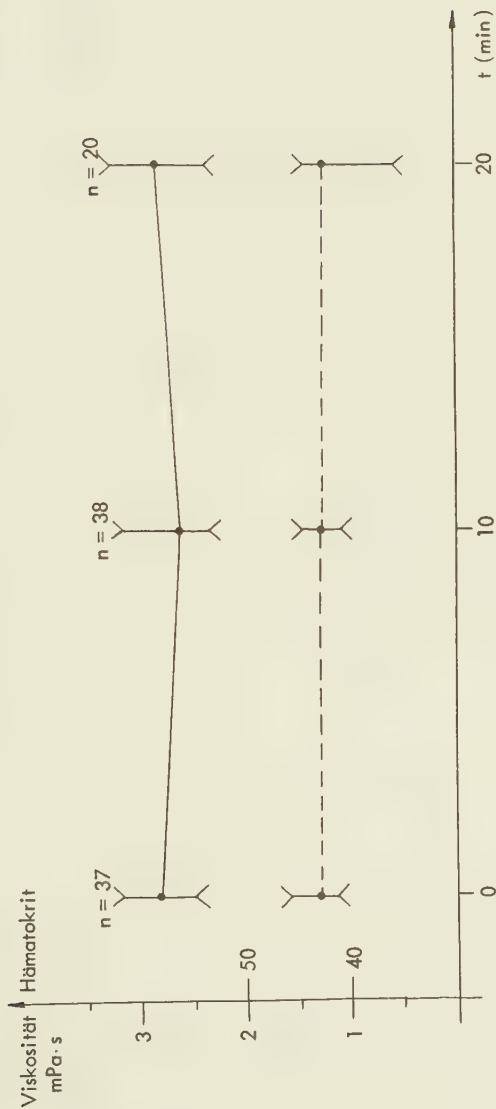


Abbildung 4: Histogramm der Hämatokritwerte (Nullwerte)

(n = 85)



Verhalten von Blutviskosität und Hämatokrit bei mehrmaligen Blutabnahmen
im Abstand von 10 Minuten ohne Pharmakogabe.



Signifikante Änderungen zwischen den Werten		0 - 10 Minuten	10 - 20 Minuten
Blutviskosität	***		Ø
	**		Ø
Hämatokrit			

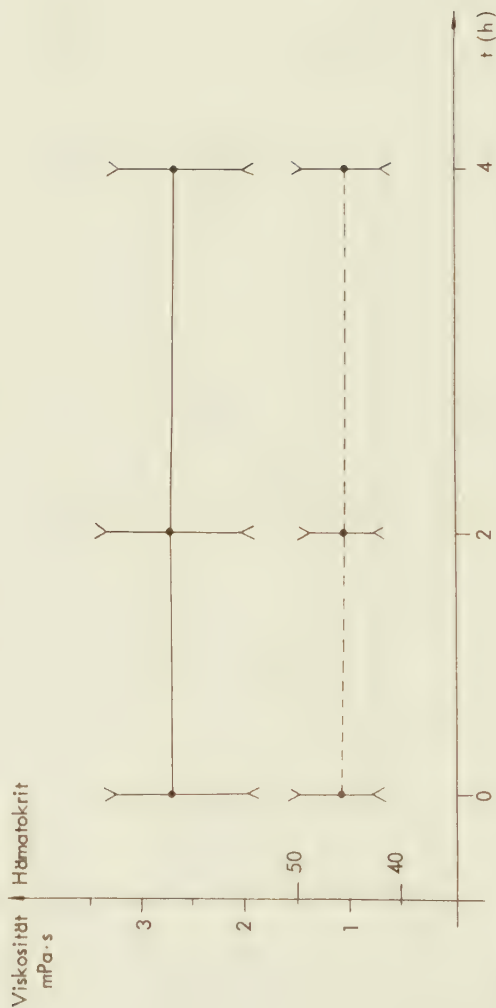
*** : $p \leq 0,001$

** : $p \leq 0,01$

Ø : Nicht signifikant

Abbildung 6:

Verhalten von Blutviskosität und Hämatokrit bei mehrmaligen Blutabnahmen
im Abstand von 2 Stunden ohne Pharmakagabe.
(n = 12)



Signifikante Änderungen
zwischen den Werten

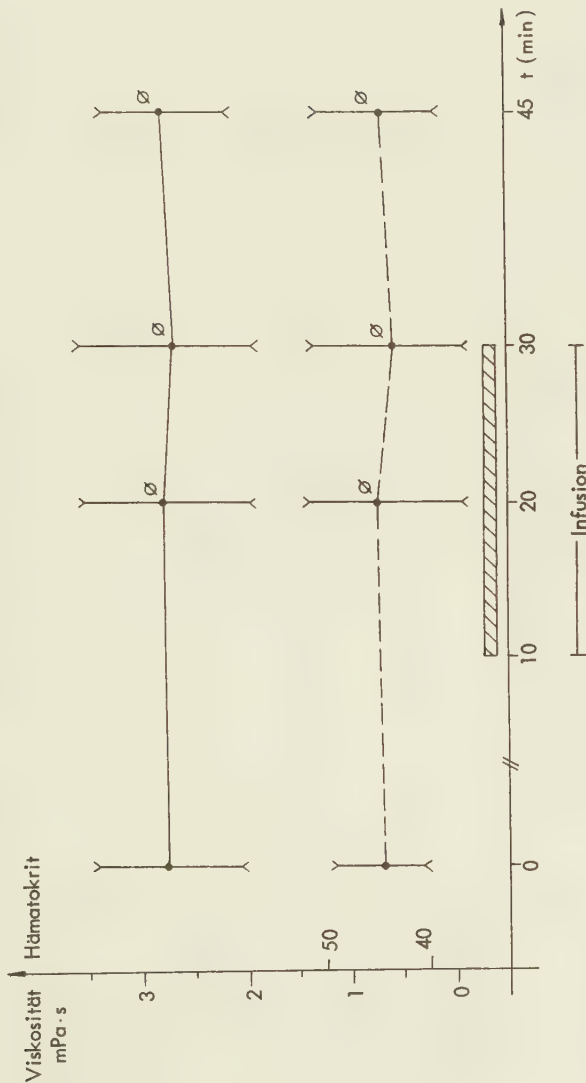
	0 - 2 Stunden	2 - 4 Stunden
Blutviskosität	Ø	*
Hämatokrit	Ø	Ø

* : $p \leq 0,05$

Ø : Nicht signifikant

Abbildung 7: Untersuchungen mit Ronical®

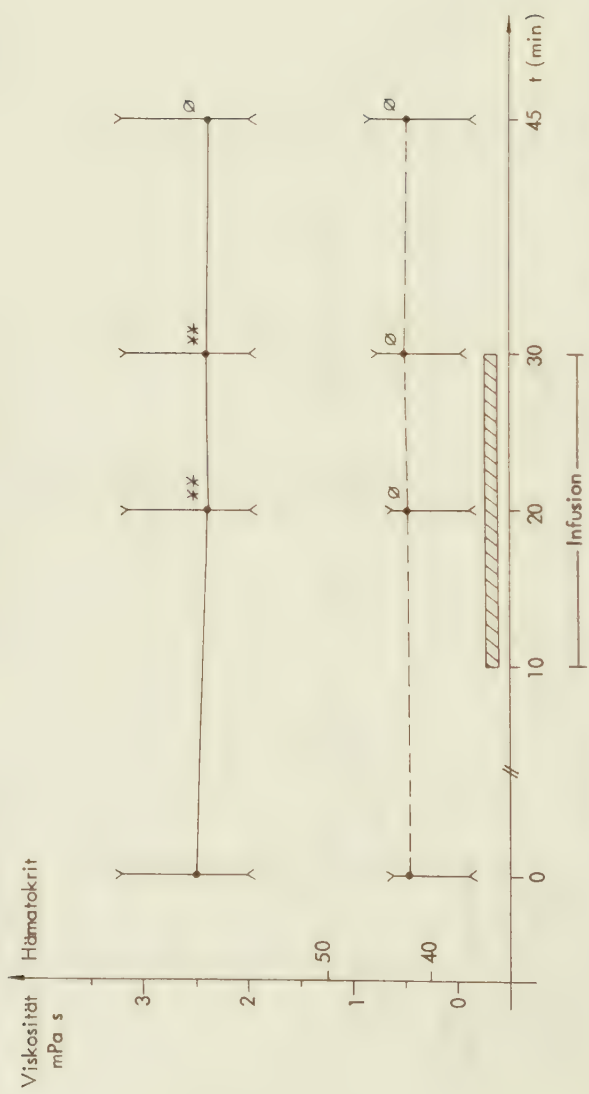
Leerversuche: Verhalten von Blutviskosität und Hämatokrit bei Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (4 ml) (n = 9)



Signifikante Änderung gegenüber dem Ausgangswert:

∅ : Nicht signifikant

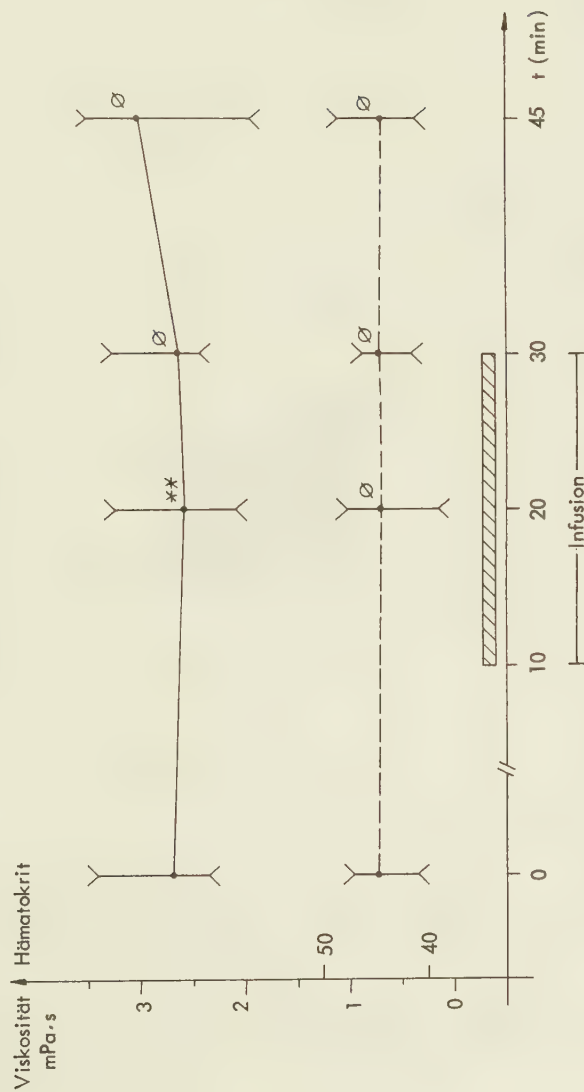
Abbildung 8: Untersuchungen mit Ronicol®
Verhalten von Blutviskosität und Hämatokrit bei Infusion von 100 mg Ronicol®
(n = 14)



Signifikanz der Änderung zum Ausgangswert: ** : $p \leq 0,02$; Ø : Nicht signifikant

Abbildung 9: Untersuchungen mit Ronicol®

Verhalten von Blutviskosität und Hämatokrit bei Infusion von 200 mg Ronicol® unverdünnt (4 ml)
(n = 14)

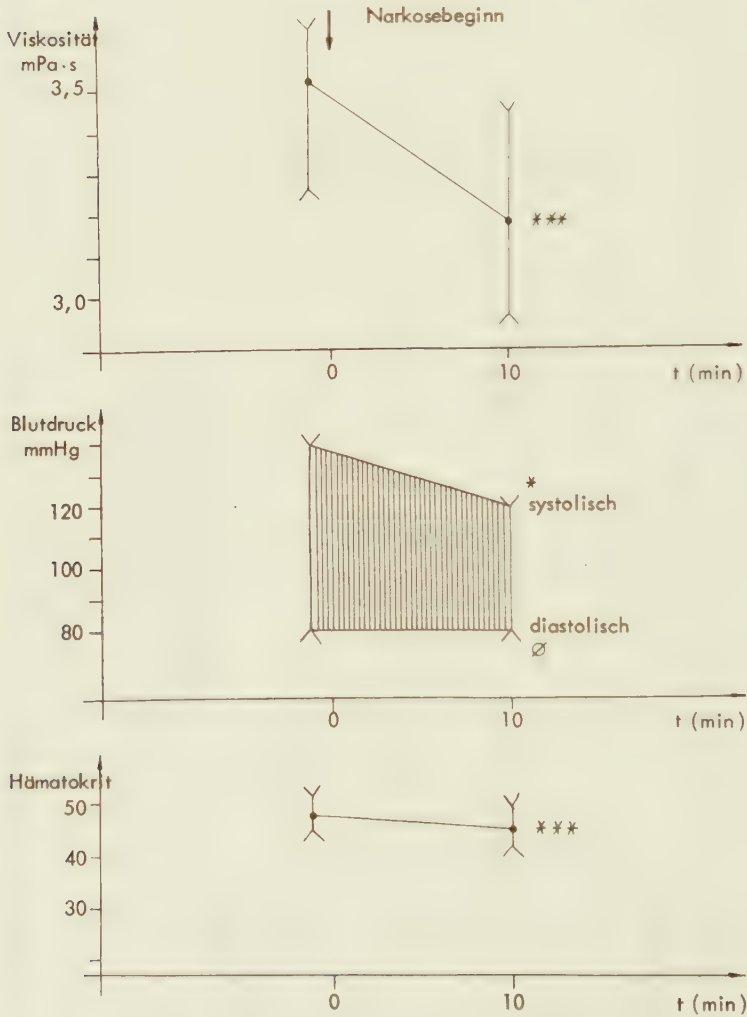


Signifikanz der Änderung zum Ausgangswert:

** : $p \leq 0,02$;

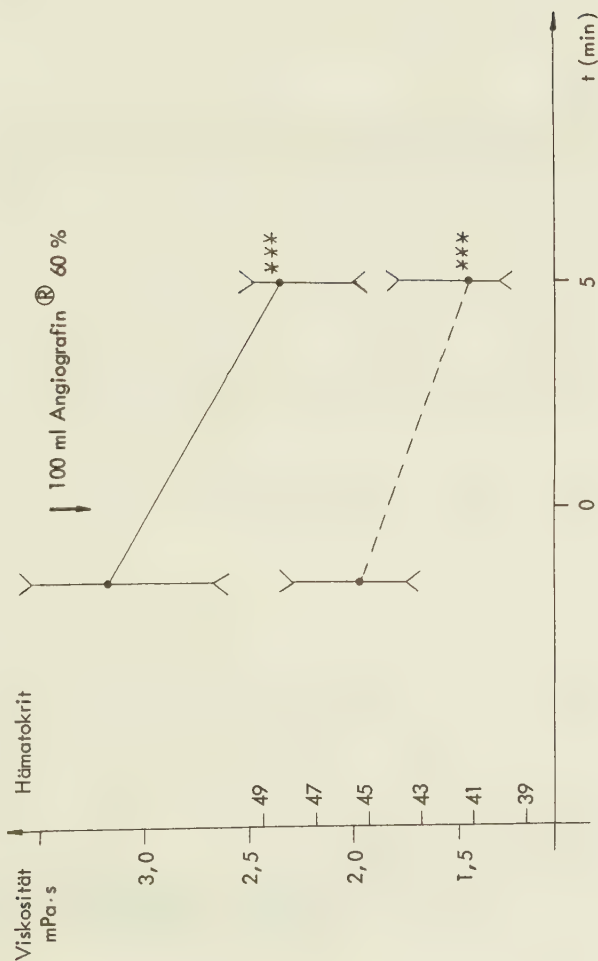
Ø : Nicht signifikant

Abbildung 10: Verhalten von Blutviskosität, Blutdruck und Hämatokrit bei Einleitung einer Allgemeinnarkose (Propanidid, Halothan und Lachgas)



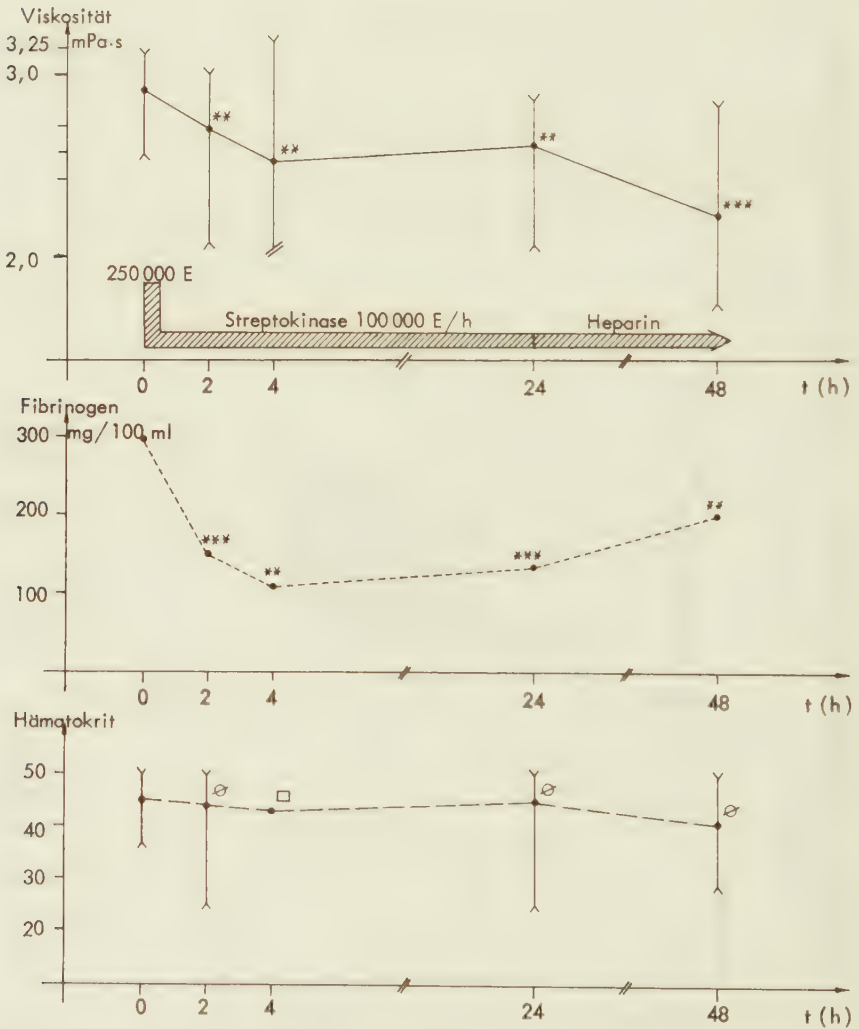
Signifikanz der Änderung zum Ausgangswert: *** : $p \leq 0,01$; * : $p \leq 0,05$;
 Ø : Nicht signifikant.

Abbildung 11: Verhalten von Blutviskosität und Hämatokrit vor und nach Kontrastmitteluntersuchungen mit Angiografin® 60 %



Signifikant der Änderung zum Ausgangswert: *** : $p \leq 0,01$

Abbildung 12: Verhalten von Blutviskosität, Fibrinogen und Hämatokrit bei Fibrinolysebehandlung mit Streptokinase.



Signifikanz des Unterschiedes zum Leerwert : * : $p \leq 0,05$; ** : $p \leq 0,02$; *** : $p \leq 0,01$;
 □ : keine Signifikanzberechnung möglich;
 Ø : keine Signifikanz

C DISKUSSION

Die in den verschiedenen Gruppen gewonnenen Blutviskositätswerte erlauben zwar wegen des schergradabhängigen Messverfahrens keine genaue quantitative Aussage über die jeweilige Höhe der Blutviskosität. Da jedoch in den Arteriolen und Kapillaren, wo wahrscheinlich die Regelung der Blutviskosität entsprechend dem Bedarf stattfindet, Messungen sowieso nicht möglich sind und ausserdem Änderungen der Viskosität Mikrosekunden bis Stunden (6) dauern können, sind quantitative Aussagen über Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes nur bedingt möglich. Es ist zudem fraglich, ob die besonderen Bedingungen im Kapillarbett wie Hämatokritabnahme, Deformierung der Erythrozyten und das Fehlen von Erythrozytenaggregaten, die die Blutviskosität wesentlich beeinflussen, bei Einhaltung desselben Schergrades wie in den Kapillaren in einem Viskosimeter imitiert werden können. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung gibt ein Vergleich der Blutviskositätswerte vor und nach Behandlung der Patienten mit verschiedenen Pharmaka Anhaltspunkte, ob und in welchen Grössenordnungen sich die Viskosität ändert. Das in dieser Untersuchung verwendete Kugelfallviskosimeter erfasst mit seinem relativ hohen Schergrad überwiegend den plasmatischen Teil der Blutviskosität, der gerade in den Arteriolen und Kapillaren für das Stromzeitvolumen eine grosse Rolle spielt. Zu jedem gemessenen Blutviskositätswert wurde auch der Hämatokrit bestimmt, um durch Schwankungen im Flüssigkeitshaushalt bedingte Veränderungen zu erfassen. Da die Ausgangswerte der Blutviskosität nicht normal verteilt sind, wie im Abschnitt III. 2 beschrieben, sind anstelle der arithmetischen Mittelwerte Medianwerte angegeben. Medianwerte sind bei nicht normal verteilten Grössen ein besserer Schätzwert für den Mittelwert als das arithmetische Mittel.

Leerwertuntersuchungen

In zwei Gruppen von Leerversuchen wurde zuerst untersucht, ob Blutviskosität und Hämatokrit beim Menschen bei wiederholter Blutabnahme konstant bleiben oder irgendwelchen Schwankungen unterliegen. In der ersten Gruppe (Abschnitt IV. 1.1) erfolgten die Messungen in Abständen von zehn Minuten, und zwar bei 37 Patienten zweimal und bei 20 Patienten dreimal. In dieser Zeit wurden keine Medikamente oder Infusionen verabreicht. Die Blutproben wurden wie bei allen anderen Messungen dieser Untersuchung aus ungestauten Handrücken- oder Ellenbogenvenen entnommen und ohne Zusatz von gerinnungshemmenden Stoffen sofort anschliessend gemessen. Die Leerwertuntersuchungen zehn

Minuten hatten folgendes Resultat: Der Medianwert der Blutviskosität fällt vom Ausgangswert 2,83 mPa·s auf 2,68 mPa·s ab (Abnahme um etwa 5,0%) und steigt dann wieder auf 2,96 mPa·s an. Die Viskositätsabnahme vom ersten zum zweiten Wert ist hochsignifikant ($p \leq 0,001$), zwischen zweitem und drittem Wert besteht kein statistisch signifikanter Unterschied, das Ansteigen des Medianwertes ist hier wahrscheinlich durch Streuung bedingt. Der Hämatokrit sinkt bei der ersten und zweiten Messung von 43,7 auf 43,0 ab und bleibt bei der dritten Messung bei 43,0. Die Hämatokritabnahme zwischen erster und zweiter Messung (etwa 1,6%) ist signifikant ($p \leq 0,01$), zwischen zweitem und drittem Wert besteht kein signifikanter Unterschied.

In der zweiten Gruppe der Leerversuche (Abschnitt IV. 1.2) wurde untersucht, wie konstant die Blutviskosität über einen Zeitraum von mehreren Stunden ist. Dazu wurde bei 12 gesunden Versuchspersonen dreimal im Abstand von zwei Stunden Blut abgenommen und Viskosität und Hämatokrit gemessen. Wenn auch bei den einzelnen Versuchspersonen die Werte stark streuen, ergeben doch die Medianwerte ein ziemlich einheitliches Bild: 23,4; 23,4; 22,9. Der Viskositätsabfall zwischen zweiter und dritter Messung ist statistisch gerade noch signifikant ($p \leq 0,05$) könnte aber durch die Streuung der einzelnen Werte bedingt sein. Die Hämatokritwerte sind: 46,1; 45,7; 45,6; zwischen ihnen bestehen keine signifikanten Unterschiede.

Aus den Leerversuchen zehn Minuten und zwei Stunden kann man schliessen, dass Blutviskosität und Hämatokrit über einen Zeitraum von einigen Stunden nahezu konstant bleiben, lediglich kurz nach der ersten Venenpunktion kommt es zu einem geringen Viskositäts- und Hämatokritabfall. Da dieser Abfall bei den Leerversuchen zehn Minuten nur von der ersten zur zweiten, nicht aber von der zweiten zur dritten Messung auftritt, ist diese Abnahme wahrscheinlich durch die vorhergehende Venenpunktion bedingt, möglicherweise eine "Stressreaktion", und nicht Ausdruck irgendwelcher Verschiebungen im Flüssigkeitshaushalt, die Folge von Tagesrhythmen sind. Diese Reaktion auf die Venenpunktion wird offenbar durch mehrmaliges Punktieren nicht verstärkt, da sich Blutviskosität und Hämatokrit zwischen zweiter und dritter Messung nicht signifikant verändern. Die Daten dieser Untersuchung erlauben keine Aussage, wieviel zur Viskositätssenkung der Hämatokritabfall oder andere mögliche Faktoren, wie Katecholaminausschüttung, Änderung des Spiegels freier Fettsäuren, veränderter Sympathikustonus und Blutdruckänderungen beigetragen haben.

Untersuchungen mit β -Pyridyl-carbinol (Ronicol[®])

Bei den Versuchen mit β -Pyridyl-carbinol wurde untersucht, welchen Einfluss dieses Medikament auf die Blutviskosität hat. β -Pyridyl-carbinol wird bei enteraler und parenteraler Gabe rasch zu Nicotinsäure gespalten. Es fand zur Behandlung von arteriellen Durchblutungsstörungen Eingang in die Klinik, nachdem mehrere Untersucher (1, 3, 17) eine vasodilatierende Wirkung auf Haut- und Muskelgefäße gefunden hatten. Auch wurde ein Einfluss auf die Plättchenfunktion im Sinne einer Verminderung der Aggregationstendenz festgestellt (2). Eine neuere Untersuchung hat gezeigt, dass unter klinischen Bedingungen β -Pyridyl-carbinol zwar an den Hautgefäßen, nicht jedoch an den Muskelgefäßen eine Vasodilatation bewirkt, was zur Behandlung arterieller Durchblutungsstörungen notwendig wäre (11). Eine nachweisbare deutliche Senkung der Blutviskosität durch β -Pyridyl-carbinol wäre ein Argument für die Therapie obliterierender Angiopathien mit diesem Medikament. Dies sollte in zwei Gruppen geprüft werden. In einer weiteren wurden Leerversuche durchgeführt. Die erste Gruppe erhielt 4 ml physiologischer Kochsalzlösung als Leerversuch, die zweite Gruppe 100 mg Ronicol[®] in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung und die dritte Gruppe 200 mg Ronicol[®] unverdünnt (4 ml Flüssigkeit) infundiert. In allen drei Gruppen betrug die Infusionszeit einheitlich zwanzig Minuten; ebenso einheitlich erfolgten die Blutabnahmen zwei- bzw. dreimal als Leerwerte im Abstand von zehn Minuten vor, zehn Minuten nach Infusionsbeginn, bei Infusionsende und fünfzehn Minuten nach Infusionsende. Wegen des im vorigen Abschnitt geschriebenen Abfalls der Blutviskosität zwischen erster und zweiter Messung wurden bei den Ronicol[®]-Versuchen alle Werte auf den zweiten Leerwert bezogen, ebenso die Hämatokritwerte. Infusion und Blutabnahmen erfolgten nicht am gleichen Arm.

In der ersten Gruppe der Ronicol[®]-Versuche wurde neun Patienten nach obigem Schema 4 ml physiologische Kochsalzlösung in zwanzig Minuten mit einer Motorspritze infundiert. Diese Menge entspricht den später verwendeten 200 mg Ronicol[®]. Damit sollte untersucht werden ob das Anlegen einer Infusion und geringe Mengen von Kochsalzlösung die Blutviskosität verändern. Als Resultat in dieser Gruppe ergibt sich, dass die Blutviskosität von einem Ausgangswert von 2,89 mPa·s auf 2,96 mPa·s und 2,67 mPa·s während der Infusion steigt bzw. sinkt, fünfzehn Minuten später ist der Wert 3,05 mPa·s. Die Hämatokritwerte sind 44,4 vor, 44,8 und 43,3 während und 44,5 nach der Infusion. Die statistische Auswertung zeigt, dass es weder während noch nach der Infusion zu signifikanten Änderungen von Blutviskosität und Hämatokrit kommt.

In der zweiten Gruppe der Ronicol[®] - Versuche erhielten vierzehn Patienten 100 mg Ronicol[®] verdünnt mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung infundiert. Infusionsdauer und Blutabnahme entsprachen dem Ablauf in den anderen Gruppen. Die Blutviskosität sinkt von einem Ausgangswert von 2,49 mPa·s auf 2,38 mPa·s und 2,38 mPa·s während der Infusion, fünfzehn Minuten nach Infusionsende beträgt sie 2,35 mPa·s. Der Viskositätsabfall während der Infusion beträgt etwa 4,2 % und ist statistisch signifikant (jeweils $p \leq 0,02$). Obwohl der Medianwert nach Infusionsende noch etwas niedriger liegt wie während der Infusion, ergibt sich statistisch keine signifikante Änderung zum Ausgangswert. Der Hämatokrit bleibt im gesamten Zeitraum praktisch konstant: 42,0; 42,0; 42,3; 42,0. Kein Wert weicht statistisch signifikant vom Ausgangswert ab.

Die dritte Gruppe von vierzehn Patienten erhielt 200 mg Ronicol[®] (4 ml Flüssigkeit) unverdünnt ebenfalls in zwanzig Minuten infundiert. Um eine konstante Infusionsgeschwindigkeit zu gewährleisten, wurde eine Motorspritze verwendet. Messungen von Blutviskosität und Hämatokrit erfolgten nach obigem Schema, d.h. zwei Abnahmen vor Infusionsbeginn als Leerwerte, zehn Minuten nach Infusionsbeginn und unmittelbar sowie fünfzehn Minuten nach Infusionsende. Auch in dieser Gruppe sinkt die Blutviskosität nach Ronicol[®] - Infusion ab, und zwar von dem Ausgangswert 2,69 mPa·s auf 2,60 mPa·s und 2,65 mPa·s (zehn Minuten nach Infusionsbeginn/Infusionsende). Fünfzehn Minuten nach Infusionsende ist die Viskosität wieder auf 2,85 mPa·s gestiegen. Der Viskositätsabfall von 2,69 mPa·s auf 2,60 mPa·s (etwa 3,0 %) zehn Minuten nach Infusionsbeginn ist signifikant ($p \leq 0,02$). Die übrigen Viskositätswerte bei Infusionsende und fünfzehn Minuten nach Infusionsende unterscheiden sich nicht signifikant vom Ausgangswert. Der Hämatokrit zeigt wie bei den anderen Gruppen kaum Veränderungen: 44,7; 44,6; 44,8; 44,5. Die statistische Berechnung ergibt für ihn keine signifikanten Abweichungen vom Ausgangswert.

Die Ronicol[®] - Versuche ergaben also folgendes Resultat: Infusion von kleinen Mengen physiologischer Kochsalzlösung in Gruppe 1 als Leerversuch führt erwartungsgemäss nicht zu einer Senkung von Blutviskosität und Hämatokrit. Auch die mehrmaligen Blutabnahmen vermindern die Viskosität nicht. Die Infusion von 100 mg bzw. 200 mg Ronicol[®] senkt dagegen die Blutviskosität signifikant. Allerdings ist die Viskositätsabnahme gering, etwa 4,0 % bei Gruppe 2 (100 mg Ronicol[®] mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung) und 3,0 % bei Gruppe 3 (200 mg Ronicol[®] unverdünnt), entspricht also etwa dem Absinken bei Entnahme der Leerwerte. Sie ist ausserdem nicht immer reproduzierbar, da am Ende der Infusion von 200 mg Ronicol[®] kein signifikanter Unterschied zum Ausgangswert besteht. Die Viskositäts-

senkung hält auch nur für die Dauer der Infusion an. Fünfzehn Minuten nach Infusionsende unterscheidet sich in keiner der beiden Gruppen die Blutviskosität signifikant vom Ausgangswert. Das kann mit dem schnellen Abbau der Nicotinsäure im Körper erklärt werden. In Gruppe 2 führten die relativ grosse zugeführte Flüssigkeitsmenge (100 ml physiologische Kochsalzlösung in zwanzig Minuten) und auch Ronicol[®] zu keiner messbaren Verschiebung im Flüssigkeitshaushalt, der Hämatokrit bleibt im gesamten Zeitraum konstant. Die beobachtete Viskositätssenkung ist daher auf den Einfluss von Ronicol[®] zurückzuführen. In Gruppe 3 wurde eine höhere Dosis Ronicol[®] infundiert, um zu prüfen, ob eine stärkere Senkung der Viskosität durch eine grössere Menge erreichbar ist. Die Verdoppelung der infundierten Ronicol[®]-Dosis hatte jedoch keinen stärkeren viskositätssenkenden Effekt. Auch in dieser Gruppe bleibt der Hämatokrit unbeeinflusst. Offensichtlich ist die Blutviskosität auch durch grössere Mengen an Ronicol[®] trotz dilatierender Wirkung auf die Gefässmuskulatur und Verminderung der Thrombozytenaggregation nur gering beeinflussbar. Die Untersuchungen in den Ronicol[®]-Gruppen haben also ergeben, dass dieses Medikament die Blutviskosität nur gering und inkonstant senkt. Eine genauere Aussage über die Verminderung der Blutviskosität durch Ronicol[®] wäre in einer Untersuchung möglich, die wesentlich mehr Patienten umfassen würde.

Untersuchungen bei Einleiten einer Allgemeinnarkose

In dieser Gruppe sollte geprüft werden, wie sich Blutviskosität, Hämatokrit und Blutdruck bei Einleiten einer Allgemeinnarkose verhalten. Die Untersuchungen wurden bei vierzehn Patienten durchgeführt, die wegen urologischer Erkrankungen oder Gefässverschlüssen operiert wurden. Nach Anlegen einer Plastikverweilkanüle und einer Infusion von Glukose 5 % wurde die Narkose durch Gabe von Propanidid (Epontol[®]) i. v. nach Wirkung eingeleitet. Sobald die Patienten eingeschlafen waren, wurde die Narkose durch Beatmung mit einem Lachgas - Sauerstoffgemisch (4 l : 2 l), dem 1,0 Vol % Halothan zugemischt war, weitergeführt. Die erste Blutabnahme zur Messung des Ausgangswertes erfolgte nach Anlegen der Plastikverweilkanüle vor Narkoseeinleitung, die zweite zehn Minuten nach Narkosebeginn. Neben Blutviskosität und Hämatokrit wurde zu den angegebenen Zeitpunkten auch der Blutdruck (Methode nach Riva - Rocci) gemessen. Die infundierte Menge an Glukoselösung betrug in diesen zehn Minuten etwa 50 - 100 ml. Die Messungen ergaben, dass es nach Narkosebeginn zu einem signifikanten Abfall der Blutviskosität von 3,53 mPa·s auf 3,18 mPa·s kommt ($p \leq 0,01$), entsprechend 9,1 %. Auch der Hämatokrit fällt signifikant vom 48,2 auf 46,0 ($p \leq 0,01$), die Änderung beträgt 4,5 %. Der Blutdruck sinkt von 140/80 mm Hg auf 120/80 mm Hg nach Narkosebeginn, die Abnahme des systolischen Druckes (14,3 %) ist signifikant

($p \leq 0,05$), der diastolische Druck bleibt dagegen konstant bei 80 mm Hg und zeigt keine signifikanten Änderungen. Als Ursache für die häufig beobachtete Blutdrucksenkung bei Narkoseeinleitung kommen Propanidid, Halothan, Lachgas und Beatmung in Frage. Die Wirkung des Kurznarkotikums Propanidid, mit dem die Narkose eingeleitet wurde, klingt sehr rasch ab. Da erst zehn Minuten nach Narkosebeginn Blutdruck, Hämatokrit und Viskosität gemessen wurden, hat Propanidid sicher nur einen geringen Einfluss auf die Messungen. Lachgas verändert als inertes anorganisches Gas das Herz-Kreislaufsystem nur sehr gering. Halothan dagegen beeinflusst neben der narkotischen Wirkung aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften vor allem Herzmuskulatur und den Tonus der Gefäßmuskulatur. Die Kontraktionskraft des Herzens wird dosisabhängig gesenkt, peripher führt Halothan in einigen Stromgebieten wie Hirn und Haut zu Vasodilatation, in anderen wie Muskulatur und Niere zu Vasokonstriktion. Vasodilatation und Vasokonstriktion halten sich dabei die Waage, so dass der periphere Widerstand unverändert bleibt (23). Ursache für die Blutdrucksenkung unter Halothan ist daher die negativ inotrope Wirkung auf das Herz. Auch die nach Narkoseeinleitung begonnene künstliche Beatmung wirkt auf das Herz-Kreislaufsystem ein, und zwar kommt es durch Erhöhung des intrapulmonalen Druckes zu einer Hemmung des venösen Rückstromes zum Herzen und damit zu einer Blutdrucksenkung. Allerdings spielt dieser Effekt gegenüber der Halothanwirkung nur eine geringe Rolle. Der Hämatokritabfall, der in dieser Gruppe nach Narkoseeinleitung gemessen wurde, ist wohl überwiegend auf die in diesen zehn Minuten infundierten 50-100 ml Glukoselösung zurückzuführen. In anderen Untersuchungen wurde nur über geringe Hämatokritabnahme bei Narkoseeinleitung berichtet, wenn nur geringe Flüssigkeitsmengen infundiert wurden (20).

Die Messungen der Blutviskosität bei Narkoseeinleitung sollten nachweisen, dass gemäß der in Abschnitt I. 2 dargelegten These über die Regelung der Durchblutung im Kapillarbereich durch Viskositätsänderung ein Blutdruckabfall eine Blutviskositätsverminderung zur Folge hat. Nach dieser These wird im Kapillarbereich bei Sinken des Blutdruckes auch die Blutviskosität niedriger werden, um trotz Druckabfall eine adäquate Durchströmung zu erreichen. Diese Senkung der Blutviskosität bei Blutdruckabfall konnte bei den Untersuchungen in dieser Gruppe nachgewiesen werden. Sicher spielen für die Viskositätssenkung auch der Hämatokritabfall und die Venenpunktion, die ja wie im Abschnitt IV. 1 beschrieben auch eine Viskositätsabnahme zur Folge hat, eine gewisse Rolle. Möglich wäre auch eine direkte Beeinflussung der Blutviskosität durch Halothan oder Lachgas, die jedoch unwahrscheinlich ist. Als hauptsächliche Faktoren für das Absinken der Blutviskosität nach Narkoseeinleitung sind daher Hämato-

kritabnahme und Blutdruckabfall anzusehen. Da die Blutviskosität wesentlich mehr absinkt, als nach der Hämatokritabnahme zu erwarten wäre, ist daher der Blutdruckabfall wesentliche Ursache für die Verminderung der Blutviskosität. Dieser Befund spricht also für die oben dargelegte These.

Untersuchungen mit Angiografin[®]

Bei Kontrastmitteluntersuchungen mit Angiografin[®] wurde Blutviskosität und Hämatokrit gemessen. Dabei sollte geprüft werden, wie sich Fliesseigenschaften des Blutes und intravasales Volumen kurze Zeit nach dieser Kontrastmittelinjektion verändern. Die Untersuchungen erfolgten bei 14 Patienten, bei denen zur Diagnose arterieller Durchblutungsstörungen eine hohe Aortografie durchgeführt wurde. Ausser der Kontrastmittelinjektion erhielten die Patienten keine Infusionen oder Medikamente, auch keine Narkose. Die Punktion der Aorta erfolgte nach Lokalanästhesie direkt vom Rücken her. Nach der Punktion wurden Leerwerte für Blutviskosität und Hämatokrit aus ungestauten Handrücken- oder Ellenbeugevenen entnommen. Anschliessend erfolgte die rasche Injektion von 100 ml Angiografin[®] und die Anfertigung der Röntgenaufnahmen. Fünf Minuten nach Kontrastmittelinjektion wurden wieder Blutviskosität und Hämatokrit gemessen, ebenfalls aus einer ungestauten Handrücken- oder Ellenbeugevene. Die Messungen erbrachten folgendes Resultat: Die Blutviskosität sinkt von 3,18 mPa·s als Ausgangswert nach Kontrastmittelinjektion auf 2,37 mPa·s, ebenso fällt der Hämatokrit von 45,4 auf 41,0 ab. Prozentual beträgt die Abnahme bei der Blutviskosität 24%, beim Hämatokrit 9,7%. Das Absinken von Blutviskosität und Hämatokrit nach Kontrastmittelinjektion ist signifikant (jeweils $p \leq 0,01$).

Intraarterielle Injektion von Röntgenkontrastmittel führt also zu einer starken Viskositäts- und Hämatokritabnahme. Die Ursache dafür ist wahrscheinlich ein Flüssigkeitseinstrom in das Gefässsystem aus dem Extra- und Intrazellulärraum, der durch die stark hyperosmotische Lösung des Kontrastmittels bedingt ist. Angiografin[®] übt in Lösung einen osmotischen Druck von 43 at aus, das entspricht etwa 2 osmol/l, Blut hat nur einen osmotischen Druck von 0,3 osmol/l. Bei Injektion von Angiografin[®] strömt also freies Wasser in das Gefässsystem, um den osmotischen Druck wieder auszugleichen. Das ist am starken Abfall des Hämatokrit (9,7%) gut abzulesen. Der Hämatokrit nimmt deswegen so viel ab, weil eine relativ grosse Menge an Kontrastmittel stark verdünnt werden muss, um denselben osmotischen Druck wie Blut zu erreichen. Die Viskositätsabnahme nach Kontrastmittelinjektion ist daher hauptsächlich auf die Blutverdünnung durch intravasalen Flüssigkeitsstrom zurückzuführen. Neben der Hämatokritabnahme spielt für die Viskositätssenkung möglicherweise auch die durch die stark hyperos-

motische Kontrastmittellösung verursachte Reizung der Arterienwand, die kurzdauernden Schmerz und Wärmegefühl zur Folge hat, eine Rolle. Im Abschnitt IV. 1 wurde ausgeführt, dass es nach Venenpunktion zu einer geringen, aber signifikanten Viskositätsabnahme kommt, die wahrscheinlich durch eine schmerzbedingte Stressreaktion ausgelöst wird. Bei der arteriellen Kontrastmittelinjektion tritt für einige Stunden ein starker Schmerz auf. Es ist daher denkbar, dass dieser Schmerz hier zusätzlich zum Absinken der Blutviskosität beiträgt. Da jedoch Flüssigkeitsstrom mit Hämatokritabnahme und Schmerzreaktion zusammen auftreten, sind beide Faktoren im Ausmass ihrer Wirkung nicht zu trennen. Aus den Ergebnissen dieser Gruppe kann also nicht geschlossen werden, ob und in welchem Ausmass hier eine schmerzbedingte Reduktion der Blutviskosität auftrat.

Untersuchungen mit Streptase®

Bei den Untersuchungen dieser Gruppe sollte gemessen werden, in welchem Mass sich die Blutviskosität beim Menschen durch Therapie mit Streptokinase (Streptase®) verändert. Streptokinase, ein Stoffwechselprodukt β -hämolisierender Streptokokken, bewirkt bei intravenöser Anwendung im Körper eine Fibrinolyse (und Fibrinogenolyse). Streptokinase ist entgegen früheren Annahmen kein Enzym, sondern aktiviert die körpereigenen Enzymsysteme der Fibrinolyse. Das proteolytische Enzym Plasmin löst im Blut Fibrin und Fibrinogen auf. Es befindet sich nicht in aktiver Form im Blut, sondern als inaktive Vorstufe (Plasminogen). Plasminogen wird durch einen Aktivator in Plasmin übergeführt. Im Überschuss vorhandene Antiplasmine, die Plasmin inaktivieren, verhindern im Blut normalerweise diese fibrinolytische Reaktion. Streptokinase aktiviert das fibrinolytische System, indem es mit Plasminogen in äquimolaren Mengen einen Komplex bildet, der die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin katalysiert. Diese Aktivierung der Fibrinolyse wird bei der therapeutischen Anwendung von Streptokinase bei frischen arteriellen Verschlüssen und Thrombosen tiefer Venen ausgenutzt. Thromben werden einmal durch das nach Streptokinaseabgabe zirkulierende Plasmin von aussen her an- oder aufgelöst, ausserdem aktiviert Streptokinase Plasminogen, das im Thrombus eingeschlossen ist. Dadurch kann Plasmin auch von innen her im Thrombus wirksam werden, da es von aussen wegen seines hohen Molekulargewichtes nicht eindringen kann.

Die Messungen dieser Gruppe wurden bei 10 Patienten durchgeführt, die wegen arterieller oder venöser Embolien bzw. Thrombosen Streptokinase infundiert erhielten. Neben der Blutviskosität wurden bei den einzelnen Blutabnahmen auch Hämatokrit, Fibrinogen (Hitze-fibrin nach CLAUS) und Thrombinzeit bestimmt. Da während der Anwendung von Streptokinase Punk-

tion von Venen wegen erhöhter Blutungsgefahr nicht möglich ist, wurde vor Therapiebeginn ein zentraler Venenkatheter gelegt. Aus diesem Grund erfolgten dann sämtliche Blutabnahmen zum Messen der oben genannten Grössen. Nach Bestimmung der Ausgangswerte begann die Therapie mit der Infusion der Initialdosis von 250 000 E Streptokinase in zwanzig Minuten. Diese Dosis erhielten alle Patienten unabhängig vom Ergebnis des vorher durchgeführten Streptokinase-Resistenztestes. Nach der Initialdosis wurde die Behandlung einheitlich durch Infusion von 100 000 E Streptokinase pro Stunde über Motorspritze weitergeführt. Blutviskosität, Hämatokrit, Fibrinogen und Thrombinzeit wurden zwei und vier Stunden nach Beginn der Fibrinolysetherapie gemessen. Nach vierundzwanzig Stunden wurde die Streptokinaseinfusion beendet und die Behandlung mit kontinuierlicher Gabe von Heparin intravenös weitergeführt, zugleich begann die Einstellung der Patienten auf Marcumar[®]. Zu diesem Zeitpunkt erfolgten wieder Messungen der oben genannten Parameter. Achtundvierzig Stunden nach Beginn der Fibrinolysetherapie, unter Infusion von Heparin, wurde eine abschliessende Messung von Blutviskosität, Hämatokrit, Fibrinogen und Thrombinzeit vorgenommen.

Bei den Messungen zeigt sich, dass die Blutviskosität bereits zwei Stunden nach Beginn der Streptokinaseinfusion vom Ausgangswert 3,03 mPa·s auf 2,69 mPa·s absinkt (10,5 % Abnahme), nach vier Stunden beträgt sie nur noch 2,49 mPa·s (16,7 % Abnahme vom Ausgangswert). Nach vierundzwanzig Stunden steigt die Blutviskosität wieder etwas auf 2,66 mPa·s an (11,2 % unter Ausgangswert), nach achtundvierzig Stunden beträgt sie schliesslich 2,52 mPa·s (15,9 % niedriger wie Ausgangswert). Sämtliche Blutviskositätswerte liegen signifikant unter dem Ausgangswert (2 h, 4 h, 24 h: $p \leq 0,01$). Auch der Hämatokrit verringert sich unter Streptokinaseinfusion etwas, von 45,3 auf 45,0 und 44,0 (2 h bzw. 4 h nach Lysebeginn). Die prozentuale Abnahme beträgt 0,7 % und 2,9 %. Nach vierundzwanzig Stunden steigt der Hämatokrit auf 45,7 (Zunahme 0,9 % zum Ausgangswert), nach achtundvierzig Stunden sinkt er dann auf 41,7 (7,9 % Abnahme). Keiner der Hämatokritwerte zeigt eine statistisch signifikante Abweichung vom Ausgangswert. In dieser Gruppe wurde bei allen Messungen auch der Fibrinogenspiegel bestimmt. Er sinkt bei Streptokinaseinfusion bereits nach zwei Stunden von einem Ausgangswert von 304,5 mg/100 ml auf 149,5 mg/100 ml, nach vier Stunden auf 109,0 mg/100 ml ab (51 % bzw. 64 % Abnahme). Vierundzwanzig Stunden später steigt der Fibrinogengehalt gering auf 135,0 mg/100 ml, nach achtundvierzig Stunden ist wieder ein Spiegel von 202,0 mg/100 ml erreicht (24 h: 56 %, 48 h: 34 % unter Ausgangswert). Alle Fibrinogenwerte liegen signifikant unter dem Ausgangswert (Alle: $p \leq 0,02$).

Die Infusion von Streptokinase führt beim Menschen nach den obigen Messungen zu einer erheblichen Verminderung von Blutviskosität und Fibrinogenspiegel. Es treten keine grösseren Verschiebungen im Flüssigkeitshaushalt oder Blutungen auf, da der Hämatokrit weitgehend konstant bleibt. Die gemessenen Veränderungen der Hämatokritwerte (0,7 % und 2,9 % nach 2 h, bzw. 4 h, maximal 7,9 % nach 48 h) sind statistisch nicht signifikant. Ursache für das Absinken der Blutviskosität bei Streptokinaseinfusion ist hauptsächlich die Verminderung des Fibrinogenspiegels, da der Hämatokrit nur sehr gering abfällt und eine direkte Beeinflussung der Blutviskosität durch Streptokinase nicht sehr wahrscheinlich ist. Der Fibrinogengehalt im Blut sinkt, weil das durch Streptokinase aktivierte Plasmin nicht nur auspolymerisiertes Fibrin, sondern auch Fibrinogen spaltet. Wie die Messungen gezeigt haben, sinkt das Fibrinogen nach vier Stunden auf die Hälfte, nach vierundzwanzig Stunden auf ein Drittel ab. Fibrinogen hat einen grossen Einfluss auf die Blutviskosität, einmal, weil das relativ grosse Molekül (MG 400 000) in verhältnismässig hoher Konzentration (400 mg/100 ml) im Blut vorhanden ist. Bei einer Verminderung der Zahl dieser grossen Teilchen nimmt auch die Viskosität ab. Hauptsächlich variiert aber Fibrinogen die Blutviskosität durch Beeinflussung der reversiblen Erythrozytenaggregation. Bei langsamer Strömung und damit niedriger Scherbeanspruchung lagern sich die Erythrozyten teilweise zusammen. Durch diese Erythrozytenaggregate wird die Blutviskosität wesentlich erhöht. In schneller Strömung lösen sich diese Aggregate sofort wieder auf. Fibrinogen wirkt direkt auf diese Aggregationstendenz ein. Bei einem niedrigen Fibrinogenspiegel ist sie wesentlich geringer als bei hoher Fibrinogenkonzentration. Da unter physiologischen Bedingungen die Erythrozytenaggregation in hohem Mass die Blutviskosität mitbestimmt, wird verständlich, dass Änderungen des Fibrinogenspiegels grosse Veränderungen der Blutviskosität bewirken. Diese Zusammenhänge zwischen Blutviskosität und Fibrinogen wurden bei in vitro Untersuchungen gefunden. Bei Messungen an Blutkonserven, die mit 100 E/ml Streptokinase für eine Stunde bei 37 °C inkubiert wurden, konnte EHRLY neben der Senkung des Fibrinogenspiegels eine deutliche Reduktion der Blutviskosität nachweisen. Es zeigt sich auch, dass unter diesen Bedingungen die Erythrozytenaggregation vermindert ist (Beurteilt nach Blasenausstrichen). Nach diesen Ergebnissen beeinflussen Fibrinogenspaltprodukte Blutviskosität und Erythrozytenaggregation nicht. In der vorliegenden Untersuchung konnte bei den Messungen dieser Gruppe nachgewiesen werden, dass Infusion von Streptokinase beim Menschen ebenfalls Blutviskosität und Fibrinogenspiegel erheblich senkt. Diese wesentlich verminderte Viskosität bewirkt eine vermehrte Durchblutung aller Gefässgebiete und kommt besonders den Gebieten zugute, deren Durchblutung wegen Verengung oder Verschluss der

versorgenden Arterie vermindert ist. Die therapeutische Wirkung von Streptokinase besteht also nicht nur im Auflösen von Thromben, sondern es nimmt auch die Durchblutung minder-perfundierter Gefäßgebiete durch Senkung der Blutviskosität zu. Das kann bei Thrombosen grosser Venen, thrombotischen oder embolischen Verschlüssen von Extremitätenarterien, Lungenembolie und Herzinfarkt den Therapieerfolg deutlich verbessern (22).

D ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde der Einfluss von Ronicol[®], Allgemeinnarkose, Angiografin[®] und Streptokina-
se auf die Blutviskosität beim Menschen untersucht. Bei den vorangehenden Leerwertun-
tersuchungen wurde festgestellt, dass kurz nach einer Venenpunktion die Viskosität ge-
ring, aber signifikant absinkt. Mehrere Venenpunktionen führen zu keiner weiteren
Senkung der Blutviskosität. Messungen im Abstand von einigen Stunden zeigen, dass die
Blutviskosität über diesen Zeitraum nahezu konstant bleibt. In der Gruppe der Roni-
col[®]-Versuche wurde untersucht, ob dieses Medikament in vivo die Blutviskosität ver-
ändert. Physiologische Kochsalzlösung, in selber Menge und Zeit wie Ronicol[®] infun-
diert, führt zu keiner signifikanten Änderung von Blutviskosität. Ronicol[®] in Dosen
von 100 mg bzw. 200 mg bewirkt während der Zeit der Infusion eine signifikante, aber
geringe Senkung der Blutviskosität. Die Viskositätsabnahme ist allerdings nicht konstant
reproduzierbar. Eine Beziehung zwischen infundierter Menge Ronicol[®] und Abnahme
der Viskosität lässt sich aus den ermittelten Daten nicht ablesen. Bei den Narkoseunter-
suchungen wurde gemessen, wie sich die Blutviskosität bei Einleiten einer Allgemein-
narkose (Halothan - Lachgas) verhält. Nach Narkosebeginn kommt es zu einer deut-
lichen Abnahme von Blutviskosität und Blutdruck, auch der Hämatokrit sinkt ab. Das
Abfallen des Blutdruckes ist möglicherweise Ursache für die Abnahme der Blutviskosität.
In der Gruppe der Angiografin[®]-Versuche wurde untersucht, welchen Einfluss rasch
injeziertes Röntgenkontrastmittel auf die Blutviskosität hat. Die Messungen haben ge-
zeigt, dass kurz nach Injektion von 100 ml Kontrastmittel Viskosität und Hämatokrit er-
heblich absinken. Als Ursache kommt der starke intravasale Flüssigkeitsstrom in Frage,
der durch das hyperosmolare Kontrastmittel ausgelöst wird. Bei den Untersuchungen mit
Streptokina-se wurde gemessen, wie sich die Blutviskosität während Lysebehandlung beim
Menschen verändert. Es wurde festgestellt, dass wie bei Versuchen in vitro auch beim
Menschen nach Streptokina-se Blutviskosität und Fibrinogen erheblich abnehmen. Die
wesentlich geringere Blutviskosität unter Streptokina-se ist Folge der erniedrigten Erythro-
zytenaggregation, die vom Fibrinogenspiegel abhängt. Streptokina-se bewirkt daher nicht
nur eine Auflösung von Thromben und Embolien, sondern führt auch zu einer allgemeinen
Steigerung der Durchblutung, die besonders den Gefäßgebieten zugute kommt, deren
Versorgung durch Verschluss oder Einengung von Arterien oder Venen behindert ist.

E LITERATUR

- 1 BAITSCH, G., SCHÄFER, M.: Wann wirken Vasodilantien bei arteriellen Verschlusskrankheiten? Die Med. Welt 35 (1969)
- 2 BREDDIN, K.: Experimental and Clinical Investigations on The Adhesion and Aggregation of Human Platelets. Exp. Biol. Med. vol. 3 (1968), 14 bis 23
- 3 BROGHAMMER, H., GUCKENBIEHL, W.: Messungen einiger Kreislaufparameter und der Muskeldurchblutung am Unterschenkel bei Durchblutungsstörungen nach intravenöser Infusion von β -Pyridyl-carbinol (Ronicol[®]) Med. Klinik 20 (1968), 797 bis 803
- 4 CHIEN, S.: Blood reology and its relation to flow resistance and transcapillary exchange, with special reference to shock. Adv. Microcirc., 2. Karger, Basel 1969, p. 89
- 5 DINTENFASS, L., et al.: Viscosity and Clotting of Blood in Venous Thrombosis and Coronary Occlusions. Circulation Res. 14, 1 (1964), p. 1 bis 16
- 6 DINTENFASS, L.: A preliminary outline of the blood high viscosity syndromes. Arch. Intern. Med. 118 (1966), 427
- 7 DITZEL, J., BANG, H.O., THORSEN, H.: Acta med. scand. 183 (1968), 588
- 8 EHRLY, A.M.: Untersuchungen über die Senkung der Strukturviskosität menschlichen Blutes im Hinblick auf die Therapie angiologischer Erkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Blutlipide. Habilitationsschrift Frankfurt/Main 1969
- 9 EHRLY, A.M.: Zur Wirkung von Streptokinase beim Herzinfarkt: Rheologische Untersuchungen. Die gelben Hefte 19 (1970), 973 bis 978. Immunbiologische Information der Behringwerke/Marburg
- 10 FAHRÅEUS, R., LINDQUIST, T.: The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. Amer. J. Physiol. 96 (1931), 562
- 11 GOTTSTEIN, U.: Ärztliche Fortbildung 17 (1969), 240

- 12 HAMPTON, J.R., HARRISON, M.J.G., HONOUR, A.J., MITCHEL, J.R.A.: Platelet Behaviour and Drugs used in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc. Res.* 1, Nr. 2 (1967), 101 bis 107
- 13 HEIMBURGER, N., SCHWICK, H.G.: Die Fibrinagar-Elektrophorese 2. Mitteilung: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der Streptokinase. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttgart)*, 7 (1962), 444
- 14 HESS, H.: Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien. *Fortschritte d. Med.* 20/21 (1970), 833 bis 838
- 15 HÖPLER: Das Konsistometer. Dresden 1940, Manuskript
- 16 KARMIS, A., GOLDSMITH, H.L.: Axial migration of particles in Poiseuille flow. *Nature (Lond.)*, 200 (1963), 159
- 17 LIEB, W.: Photographie und Forsch. 6 (1955), 182 bis 192
- 18 MERRIL, E.W., CHENG, L.S., PELLETIER, A.: Yield stress of normal human blood as a function of endogenous fibrinogen. *J. appl. Physiol.* 26 (1968), 1
- 19 NEUHANN, Th.: Untersuchungen über Plättchenfunktion und Blutviskosität bei Morbus Raynaud und Sklerodermie. Inaugural - Diss., München, 1970
- 20 PICHLMAYR, I., GROSSE, H., MASCHER, E.: *Der Anästhesist* 24 (1975), 56 bis 59, Springer Verlag
- 21 POLIWODA, H.: Grundlagen der thrombolytischen Therapie. Die gelben Hefte 19 (1970), 1003 bis 1010. Immunbiologische Information der Behringwerke/Marburg.
- 22 POLIWODA, H.: Ergebnisse der Streptokinase-Therapie beim Herzinfarkt. Die gelben Hefte 19 (1970), 955 bis 957. Immunbiologische Information der Behringwerke/Marburg.
- 23 PRYS - ROBERTS, et al.: Profound Hypotension with Halothan. *Brit. Jour. Ansth.* 1972
- 24 REIS, A., MÜLLER, H.: Das Kugelfallviskosimeter. *Elektromed.* 10 (1965), 2
- 25 SCHMID-SCHÖNBEIN, H., WELLS, R., SCHILDKRAUT, H.: Microscopy and Viscosimetry of blood flowing under uniform shear rate (rheoscopy), *J. appl. Physiol.* 26 (1969), 674

- 26 SCHMID - SCHÖNBEIN, H., WELLS, R.: Fluid drop like transition of Erythrocytes under shear. *Science* 165 (1969), 674
- 27 SCHNEIDER, G.: Über die Beeinflussung der Viskosität des Blutes durch das Rauchen. Inaugural - Diss., München 1969
- 28 SCHULTZE, H.E., SCHWICK, G.: Quantitative immunologische Bestimmung von Plasmaproteinen. *Clin. chem. Acta* 4 (1959), 15
- 29 SUNDER - PLASSMANN, L., MESSMER, K.: Die Dynamik der Mikrozirkulation im Schock: Hämorheologische und hämodynamische Veränderungen. *Z. prakt. Anästh.* 7 (1972), 95 bis 106
- 30 WELLS, R.E., MERRIL, E.W.: *Am. J. Med.* 31 (1961), 505
- 31 ZWEIFACH, B.W.: Local regulation of capillary pressure. *Circ. Res.* 28/29 Suppl. I (1971), 129

Herrn Professor Dr. med. H. Hess möchte ich für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und die häufige freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit sehr herzlich danken.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. med. N. Zöllner für die Übernahme des Koreferates.

F

LEBENS LAUF

Am 4. August 1945 wurde ich als Sohn der Ärzte Dr. med. Josef Murr und Dr. med. Elisabeth Murr in Schliersee geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Chieming wechselte ich 1956 in die Oberrealschule in Traunstein über. Dort legte ich 1965 das Abitur ab.

Von 1965 bis 1966 leistete ich eine zwölfmonatige Dienstzeit bei der Bundeswehr in Kempten ab.

1966 immatrikulierte ich mich für das Studium der Humanmedizin an der Ludwig Maximilian-Universität in München. Mein Studium schloss ich im Juni 1972 mit dem Staatsexamen ab. Die Approbation als Arzt wurde mir im September 1973 erteilt.

Seit September 1973 bin ich in der Ausbildung zum Facharzt für Anästhesie an der Abteilung für Anästhesie der Neurochirurgischen Klinik der Universität München.

München, den 2. November 1975

